

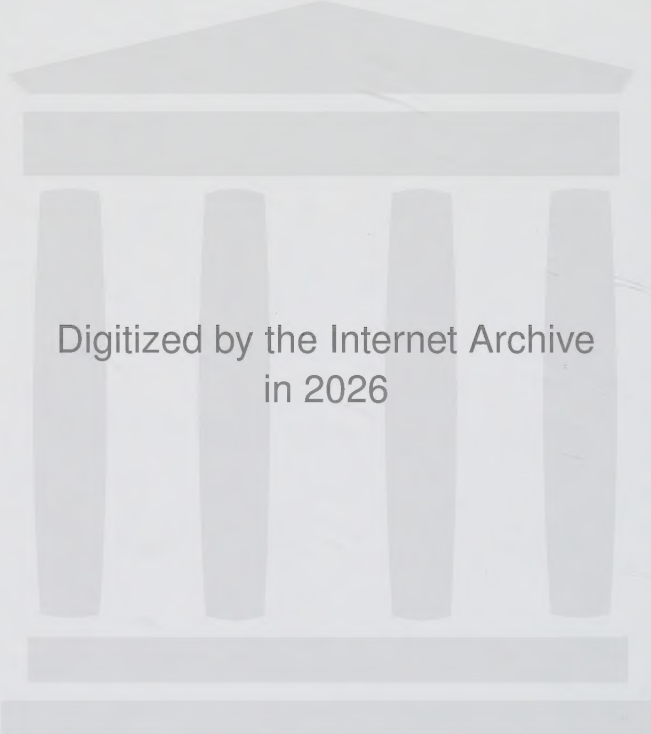
**Aus dem Institut für Humangenetik
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Lenz)**

**Familienuntersuchung zur
Muskeldystrophie Typ Duchenne
Zur Problematik der Feststellung
von Konduktorinnen und zur Erfassung
der sozialen und psychischen Belastung
der Betroffenen im Rahmen
der genetischen Beratung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche
5 Vorklinische und Theoretische Medizin
und 6 Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**Vorgelegt von
Kurt Schopmans
aus Bremen**

1981
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Aus dem Institut für Humangenetik
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Lenz)**

**Familienuntersuchung zur
Muskeldystrophie Typ Duchenne
Zur Problematik der Feststellung
von Konduktorinnen und zur Erfassung
der sozialen und psychischen Belastung
der Betroffenen im Rahmen
der genetischen Beratung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche
5 Vorklinische und Theoretische Medizin
und 6 Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**Vorgelegt von
Kurt Schopmans
aus Bremen
1981**



Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster

Dekan:

Prof. Dr. Themann

1) Berichterstatter:

Prof. Dr. Tünte

2) Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. Lenz

1.Referent: Prof.Dr.Tünte 2.Referent: Prof.Dr.Dr.Lenz

Zusammenfassung

Schopmans, Kurt

Familienuntersuchung zur Muskeldystrophie Typ Duchenne

Zur Problematik der Feststellung von Konduktorinnen und zur Erfassung der sozialen und psychischen Belastung der Betroffenen im Rahmen der genetischen Beratung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Sippe O./R. vorgestellt, in der ein Fall von progressiver Muskeldystrophie Typ Duchenne aufgetreten ist. Am Beispiel dieser Sippe sind zwei Themenkomplexe bearbeitet worden:

A) Die Erfassung von Konduktorinnen der DMD unter besonderer Berücksichtigung differentialdiagnostischer Überlegungen für klinisch manifeste Heterozygote

Ausgehend von der Feststellung, daß mit den zur Zeit zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden Konduktorinnen der DMD nicht immer eindeutig identifiziert werden können, wurde die Wahrscheinlichkeit einer Heterozygotie für die weiblichen Mitglieder der Sippe O./R. ermittelt und entsprechende Konsequenzen für die genetische Beratung diskutiert. Am Beispiel eines weiblichen Sippenmitgliedes mit Symptomen einer Myopathie wurde die Problematik der Abgrenzung der Symptomatik klinisch manifester Konduktorinnen der DMD gegenüber anderen Erkrankungen erörtert sowie die Bedeutung einer sorgfältigen Differentialdiagnostik herausgestellt.

B) Die Erfassung der sozialen und psychischen Belastung, die eine Erbkrankheit wie die DMD den Betroffenen aufbürdet. Es wurde Murphys Begriff 'burden' (Belastung) vorgestellt, der einerseits als grundlegend für das Ermessen einer Belastung durch eine Erbkrankheit bezeichnet werden kann, andererseits noch unzureichend konkretisiert ist und subjektive Einflüsse unberücksichtigt läßt.

Zur genaueren Erfassung der Belastung durch eine Erbkrankheit wurden zunächst 'klinische Faktoren' vorgestellt und erläutert (Art, Schwere, Dauer, Therapiemöglichkeiten der Erbkrankheit). Am Beispiel der DMD konnte nachgewiesen werden, daß diese Faktoren allein das Ausmaß der Belastung nicht ausreichend beschreiben, sondern ergänzt werden müssen durch einen 'subjektiven Faktor', der die soziale und psychische Belastung durch eine Erbkrankheit erfaßt und der definiert wird durch

a) die individuelle psychische Betroffenheit

b) die Betroffenheit einer Person in bezug auf ihre Zugehörigkeit zu verschiedenen sozialen Gruppen

Als mögliche Methode zur Erfassung des subjektiven Faktors im Rahmen der genetischen Beratung wurde ein Fragenkatalog entwickelt und am Beispiel der Sippe O./R. ausgeführt und diskutiert.

Tag der Promotion: 9.3.1981

Inhaltsverzeichnis

Seite

I	Einleitung	1
	1. Geschichtlicher Überblick zu den X-chromosomal rezessiven Muskeldystrophien	1
	2. Zur Fragestellung der vorliegenden Arbeit	2
II	Zur Klinik und Genetik der Muskeldystrophie Typ Duchenne unter besonderer Berücksichtigung der Feststellung von Konduktorinnen	4
	1. Diskussionsstand in der Literatur	4
	1.1. Die Muskeldystrophie Typ Duchenne	4
	1.1.1. Klassifikation	4
	1.1.2. Pathogenese	5
	1.1.3. Klinik	5
	1.1.4. Genetik	6
	1.2. Die Konduktorinnen der Muskeldystrophie Typ Duchenne	8
	1.2.1. Klassifikation	8
	1.2.2. Pathogenese	9
	1.2.3. Klinik	10
	1.2.4. Methoden zur Feststellung von Konduktorinnen	11
	2. Eigene Beobachtung	18
	2.1. Vorbemerkung	18
	2.2. Krankengeschichten	18
	2.2.1. Stammbaum der Sippe O./R.	18
	2.2.2. Eigenanamnesen und Befunde	18
	3. Diskussion	30
	3.1. Vorbemerkung	30
	3.2. Diskussion des Stammbaumes	30
	3.3. Zur Frage des Heterozygotenstatus der betroffenen Frauen der Sippe O./R.	32
	3.4. Abschließende Bemerkungen	46

	<u>Seite</u>
III Zur psychologischen und sozialen Problematik der Muskeldystrophie Typ Duchenne	48
1. Diskussionsstand in der Literatur	48
1.1. Literatur zu allgemeinen psychologischen und sozialen Problemen in der Humangenetik	48
1.2. Murphys Überlegungen zum Begriff "burden"	49
2. Entwicklung des Begriffes 'Subjektiver Faktor'	54
2.1. Kritische Auseinandersetzung mit Murphys Ansatz	54
2.2. Ableitung des subjektiven Faktors	56
2.3. Inhaltliche Definition des subjektiven Faktors	57
3. Eigene Beobachtung	59
3.1. Vorbemerkung	59
3.1.1. Kriterien für die Erstellung des Fragen- kataloges	59
3.2. Fragenkatalog zur Erfassung des subjektiven Faktors der Sippe O./R.	59
4. Diskussion	68
4.1. Vorbemerkung	68
4.2. Die Belastung durch den subjektiven Faktor in der Sippe O./R.	68
4.3. Abschließende Bemerkungen	77
IV Zusammenfassung	80
V Literaturverzeichnis	83
VI Lebenslauf	107

I. Einleitung

1. Geschichtlicher Überblick zu den X-chromosomal rezessiven Muskeldystrophien

Mit der klinischen Differenzierung von Muskelerkrankungen beschäftigten sich als erste seit dem Beginn der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts bekannte Ärzte wie DUCHENNE, DÉJÉRINE, ERB und LANDOUZY.

DUCHENNE, mit dessen Namen heute die maligne Form der X-chromosomal rezessiven Muskeldystrophie (MD) verknüpft ist, erwähnte 1868 in diesem Zusammenhang erstmals eine "Paralysie musculaire pseudohypertrophique" (88).

Im Jahre 1879 äußerte GOWERS die Vermutung, daß diese Erkrankung nur Knaben befallt und von gesunden Müttern übertragen werde. Er beschrieb damit die wichtigsten Merkmale des X-chromosomal rezessiven Erbganges.

Den Terminus "progressive Muskeldystrophie" führte ERB mit seiner Arbeit "Dystrophia muscularis progressiva" (1891) ein; er kennzeichnete darin die Charakteristika des dystrophischen Muskels (90).

Als erste berichteten KRYSCHOWA und ABOWJAN (94) im Jahre 1934 von der Mutter eines Knaben mit X-chromosomal rezessiver Muskeldystrophie, die auf Grund ihres Heterozygotenstatus Symptome einer Muskeldystrophie aufwies und damit als klinisch manifeste Konduktorin bezeichnet werden mußte.

Mit BECKERS Beschreibung des benignen Typs (1955) wurde die Unterteilung der X-chromosomal rezessiven progressiven Muskeldystrophien in die beiden Hauptformen maligner Typ Duchenne und benigner Typ Becker möglich.

Seit kurzer Zeit werden weitere Typen der X-chromosomal rezessiven progressiven Muskeldystrophie diskutiert (7).

2. Zur Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Seit über 100 Jahren wird auf dem Gebiet der progressiven MD Forschung betrieben. Viele wichtige Ergebnisse sind in diesem Zeitraum erarbeitet worden. Es gibt jedoch noch zahlreiche ungeklärte Fragen und Probleme, deren Lösung insbesondere für die maligne Form der Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) große Bedeutung hat. Für diese Erkrankung ist bisher z.B. weder die Pathogenese geklärt noch besteht die Möglichkeit einer spezifischen Therapie. Zudem können noch nicht alle Konduktorinnen einwandfrei festgestellt werden, was für die genetische Beratung von großer Wichtigkeit ist. In diesem Zusammenhang bedürfen speziell die klinisch manifesten Konduktorinnen und hierbei insbesondere die bislang in der Literatur kaum aufgegriffene differentialdiagnostische Abgrenzung ihrer Symptomatik gegenüber anderen Myopathien stärkerer Beachtung.

Ebenso wichtig für die genetische Beratung ist die Erfassung der sozialen und psychischen Belastung durch die MD Typ Duchenne, um eine optimale Beratung und Führung aller von dieser Krankheit Betroffenen zu gewährleisten. Auch auf diesem Gebiet liegen bislang - abgesehen von MURPHYS Überlegungen, auf die später noch eingegangen wird - wenige Arbeiten vor.

Mit den beiden zuletzt angesprochenen Themen, erstens der Feststellung von Heterozygoten und speziell den dabei auftretenden differentialdiagnostischen Problemen sowie zweitens mit der sozialen und psychischen Belastung durch die MD Typ Duchenne soll sich die vorliegende Arbeit befassen. Hierfür wurde die Methode der Familienuntersuchung gewählt, wobei die in diesem Zusammenhang untersuchte Sippe O./R. besonders geeignet erschien.

Den Aussagen zum ersten Teil der Arbeit liegen die über diese Sippe vorhandenen klinischen Unterlagen zugrunde.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit der Problematik der sozialen und psychischen Belastung durch die DMD, die mit Hilfe eines dazu entwickelten Fragenkataloges am Beispiel der Sippe O./R. dargestellt werden soll.

II Zur Klinik und Genetik der Muskeldystrophie Typ Duchenne unter besonderer Berücksichtigung der Feststellung von Konduktorinnen

1. Diskussionsstand in der Literatur

1.1. Die Muskeldystrophie Typ Duchenne

1.1.1. Klassifikation

Der Terminus "progressive Muskeldystrophie" ist ein Sammelbegriff für eine bestimmte Gruppe vorwiegend die Muskulatur betreffender Erkrankungen unterschiedlicher genetischer Herkunft. Eine neuere Klassifikation, basierend auf Vererbungsmodi unter Berücksichtigung klinischer Gesichtspunkte, wird von BECKER vorgestellt:

A) X-chromosomal rezessive Muskeldystrophien

- a) infantiler oder maligner Typ (DUCHENNE)
- b) juveniler oder benigner Typ (BECKER)
- c) benigner Typ mit Frühkontrakturen (CESTON-LEJONNE und EMERY-DREIFUSS)
- d) später Typ (HEYCK-LAUDAHN) ?
- e) hemizygot letaler Typ (HENSON-MÜLLER-DE MYER) ?

B) autosomal dominanter Typ facioscapulohumeraler Typ (ERB-LANDOUZY-DÉJÉRINE)

C) autosomal rezessiver Typ

- a) infantiler Typ
- b) juveniler Typ
- c) adulter Typ ?
- d) Schultergürteltyp ?

Auch diese Klassifikation kann keinen Anspruch auf Endgültigkeit erheben. Nicht sicher nachgewiesene Typen sind mit einem Fragezeichen versehen.

Die distalen, okulären und kongenitalen MD mit ebenfalls progressivem Verlauf sind in dieser Unterteilung nicht aufgeführt (7).

1.1.2. Pathogenese

Der MD Typ Duchenne liegt der Defekt eines X-chromosomal rezessiven Gens zugrunde. Wie dieser sich manifestiert, ist noch nicht geklärt. In der Literatur werden zur Zeit eine myogene, eine neurogene und auch eine ischämische Hypothese diskutiert, auf die an dieser Stelle nicht genauer eingegangen werden soll. Auf diesbezügliche Arbeiten wird verwiesen (7, 8, 27, 28, 79, 83, 84, 85, 89, 111, 129, 153, 166).

1.1.3. Klinik

Die relativ stereotyp verlaufende Krankheit beginnt in den ersten drei Lebensjahren mit einer sich langsam entwickelnden Schwäche der Becken- und Oberschenkelmuskulatur. Typisch sind Schwierigkeiten, sich vom Boden zu erheben, Treppen zu steigen und der sich dann entwickelnde "Watschelgang". Schon früh entwickelt sich eine Pseudohypertrophie der Waden. Nach 3 bis 6 Jahren Krankheitsdauer sind auch die Rumpf-, Schultergürtel- und Oberarmmuskeln befallen; es kommt zu Kontrakturen. Etwa ab ihrem 10. Lebensjahr müssen die Patienten einen Rollstuhl benutzen. Bis zum 20. - spätestens zum 25.-Lebensjahr sterben sie, meist an einem pulmonalen Infekt oder am Versagen des am dystrophischen Prozeß beteiligten Herzens.

Weitere häufiger vorkommende Symptome der Erkrankung sind: Intelligenzmangel, Kryptorchismus, Hodenatrophie und Adipositas (7, 8, 51, 129, 142).

1.1.4. Genetik

A) Vererbungsmodus

Der Erbgang der MD Typ Duchenne ist X-chromosomal rezessiv. Seit langem sind Stammbäume bekannt, aus denen hervorgeht, daß die DMD von gesunden Frauen übertragen wird und daß nur Knaben erkranken (17).

Weitere Hinweise für einen solchen Erbgang sind die Beschreibungen von Patientinnen mit MD Typ Duchenne, bei denen ein XO-Turner-Syndrom (157), ein XO/XX-Mosaik (56) oder ein XO/XX/XXX-Mosaik (86) nachgewiesen werden konnte, sowie die Untersuchungen zur Mutationsrate von MORTON und CHUNG (107).

B) Mutationsrate und Häufigkeit

In der Literatur werden Mutationsraten zwischen $4,0 \times 10^{-5}$ bis $10,5 \times 10^{-5}$ pro Gen pro Generation angegeben (7, 60). Die Häufigkeit der DMD wird mit ca. ein Fall auf 3600 neugeborene Knaben angegeben (142).

C) Genetische Beratung

Für den genetischen Berater ergeben sich bezüglich der MD Typ Duchenne verschiedene Aufgaben, von denen hier die wichtigsten angesprochen werden sollen.

Zunächst muß die Diagnose "MD Typ Duchenne" zweifelsfrei gesichert sein. Dabei treten bei sorgfältiger Beachtung von Anamnese, Befund und Verlauf meist wenig differentialdiagnostische Probleme auf. Die wichtigsten Erkrankungen, die dabei beachtet werden müssen sind:

- a) Polymyositis
- b) hereditäre proximale neurogene Amyotrophie (KUGELBERG-WELANDER)
- c) autosomal rezessive Muskeldystrophie vom Körpergliedmaßenentyp (infantile und juvenile Form)
- d) benigne X-chromosomal rezessive Form der MD (BECKER-KIENER)

- e) beginnende Rachitis
- f) zerebellare Krankheitsbilder
- g) kongenitale Myopathien (6, 73, 108)

Für die differentialdiagnostischen Überlegungen bezüglich klinisch manifester Konduktorinnen kommen wegen der noch darzustellenden Symptomatik vor allem die oben unter Punkt a - c genannten Erkrankungen in Betracht

sowie: α) Restzustand nach Poliomyelitis

β) symptomatische Myopathien

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben sich für den genetischen Berater häufiger bei klinisch manifesten Heterozygoten (wegen der Variation ihrer klinischen Symptomatik) als bei den an DMD erkrankten Knaben.

Diese Problematik wird - wie schon im Abschnitt "Zur Fragestellung dieser Arbeit" erwähnt - später noch eingehender behandelt.

Eine zweite Aufgabe der genetischen Beratung ist die Ermittlung des Risikos für weitere Nachkommen.

Da die MD Typ Duchenne eine X-chromosomal rezessive Erkrankung mit voller Penetranz des Gens und mit letalem Ausgang ist, ergeben sich bezüglich der Ermittlung des Risikos zwei grundlegende Überlegungen:

- 1) Die Mutter ist Konduktorin, der Vater phänotypisch gesund. 50% der Söhne werden erkranken, 50% der Töchter heterozygot sein.
- 2) Der Erkrankung liegt eine Neumutation zugrunde. Dieses ist immerhin in 1/3 aller Fälle (131) gegeben, wenn man davon ausgeht, daß Mutationen zur DMD in beiden Geschlechtern gleichhäufig auftreten. Das Risiko für weitere Kinder ist gegenüber dem allgemeinen Risiko, an DMD zu erkranken, nicht erhöht.

In vielen Fällen reichen die Informationen aus dem Stammbaum sowie die Heterozygotenuntersuchungen nicht aus, um

eine Konduktorin einwandfrei zu ermitteln. Dann muß eine Schätzung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit der Ermittlung des Risikos zugrunde gelegt werden.

Eine dritte wichtige Aufgabe der genetischen Beratung ist die Auseinandersetzung mit sozialen und psychologischen Problemen, die sich für die Ratsuchenden und ihre Verwandten ergeben.

Auf die bislang in der Literatur zu diesem Thema angestellten Überlegungen wird in einem eigenen Abschnitt des zweiten Teils dieser Arbeit noch ausführlich eingegangen werden.

1.2. Die Konduktorinnen der DMD

1.2.1. Klassifikation

Die meisten Untersucher (36, 63, 81, 102) nehmen eine Unterteilung vor in sichere, wahrscheinliche und mögliche Konduktorinnen.

Nachstehend soll eine etwas modifizierte Klassifikation nach MILHORAT vorgestellt werden (102).

A) sichere Konduktorinnen

- a) Mutter eines an MD Typ Duchenne erkrankten Sohnes und zusätzlich in der mütterlichen Verwandtschaft ein befallenes männliches Mitglied
- b) Mutter eines erkrankten Sohnes mit einer Schwester, die ebenfalls ein krankes Kind hat
- c) Mutter zweier (oder mehrerer) befallener Söhne

B) wahrscheinliche Konduktorinnen

- a) Mutter eines kranken Sohnes und mit einem (oder mehreren) befallenen Enkeln
- b) Mutter eines befallenen Sohnes, die klinische Symptome zeigt

C) mögliche Konduktorinnen

- a) Mutter eines erkrankten Sohnes
- b) Schwester eines befallenen Bruders
- c) Frau mit erkranktem männlichen Verwandten aus der weiblichen Linie

1.2.2. Pathogenese

Die Grundlage der Erklärung klinischer Zeichen bei Konduktorinnen der MD Typ Duchenne erarbeitete MARY LYON mit ihren 1961 und 1962 (98, 99) durchgeführten Untersuchungen. Sie stellte die Hypothese auf, daß in Zellen von weiblichen Säugetieren eines der X-Chromosomen, das väterlicher oder mütterlicher Herkunft sein kann, früh (15. bis 16. Tag) in der Embryonalentwicklung inaktiviert wird.

Bezogen auf die Skelettmuskulatur von Heterozygoten müßte sich eine Verteilung von 50:50 - gesunden zu kranken Muskelfasern - ergeben. Dieses trifft aber nicht zu. Eine Erklärung lieferten STOCKDALE/HOLTZER (145) und BERGMANN (13) mit ihren Untersuchungen. Diese ergaben, daß die synzytialen Muskelfasern der Skelettmuskulatur durch Verschmelzung von uninuklearen Myoblasten entstehen. Nach EMERY (39, 41) werden so die einzelnen Fasern aus gesunden und kranken Myoblasten gebildet, wobei der prozentuale Anteil pathologischer Blasten bestimmt, ob die Faser normal, geschwollen, hyaliniert oder sogar nekrotisch wird.

Für eine vollständige Erklärung aller Fragen, wie z.B. der nach der Ursache der sehr breiten Variation der Symptome bei Konduktorinnen (von ca. 20% nicht feststellbaren bis 10% manifest erkrankten Heterozygoten), reichen die oben erläuterten Überlegungen noch nicht aus.

Verschiedene diesbezügliche Theorien, die an dieser Stelle nicht ausführlich diskutiert werden sollen, werden z.Zt. in der Literatur erörtert (111).

1.2.3. Klinik

Im Gegensatz zum stereotypen Verlauf der MD Typ Duchenne bei Knaben findet sich - wie bereits erwähnt - bei klinisch manifesten Heterozygoten, deren Anteil MOSER (112) auf ca. 10% schätzte, eine starke Variabilität der Symptomatik. Schon der Manifestationszeitpunkt ist uneinheitlich. Extremfälle wurden von THOMPSON und MURPHY (149) (Krankheitsbeginn: 18 Monate) und von ZATZ (166) (Krankheitsbeginn: 43 Jahre) beschrieben.

Die Symptomatik beginnt häufig mit Muskelschwäche; vor allem bestehen Schwierigkeiten beim Laufen, Treppensteigen und beim Aufstehen vom Boden. Bei vorwiegend proximalem Befall der Muskulatur ist der Beckengürtel am häufigsten und zuerst betroffen, aber auch andere Bereiche - in Einzelfällen sogar die Gesichtsmuskulatur - können in den Krankheitsprozeß mit einbezogen werden. Dabei ist der Befall öfter asymmetrisch. Die Patientinnen ermüden leicht und neigen zur Ausbildung von Muskelkrämpfen und Kontrakturen. Häufig kann der Befund einer Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur erhoben werden (37, 40, 62, 111).

Andere, nicht die Muskulatur betreffende Symptome (z.B. Intelligenzmangel) werden bei Heterozygoten nicht beschrieben.

Wie die Symptomatik gestaltet sich auch der Verlauf variabel. Viele sichere Konduktorinnen erscheinen symptomlos. Die meisten Heterozygoten, die erkranken, zeigen bezüglich der Symptomatik eine langsame Progression bei mildem Verlauf; dieses Bild ähnelt der autosomal rezessiven Körpergliedmaßenform (juveniler Typ) (108). Es sind aber auch Konduktorinnen beschrieben worden (166), bei denen die Krankheit fast ebenso rapide und schwer verläuft wie bei erkrankten Knaben.

1.2.4. Methoden zur Feststellung von Konduktorinnen

A) Bestimmung der Creatinkinaseaktivität (CPK)

Die Kreatinkinase ist vor allem ein Enzym des Herz- und Skelettmuskels. Sie katalysiert die folgende Reaktion:



Bei vielen Erkrankungen läßt sich ein erhöhter CPK-Spiegel im Serum nachweisen, z.B. bei Muskeldystrophien, Herzinfarkt oder Polymyositis.

Bei der MD Typ Duchenne sind die Serum-CPK-Werte stark erhöht. SORSBY (142) gibt Werte zwischen 60 und 1000 IU/ml (normal: bis 3,5 IU/ml) an. Besonders hohe Werte zeigen präklinische Fälle und Patienten im Frühstadium der Erkrankung. Bei weiterer Progression der Muskeldystrophie fallen die Werte langsam ab und können im Spätstadium wieder den Normalbereich erreichen.

Durch die Verfeinerung der Meßmethoden für CPK (110) wurde es in den sechziger Jahren möglich, Heterozygote mittels der Serum-CPK festzustellen. MOSER und EMERY (108) fanden bei unselektierten Konduktorinnen eine 2,3-fache, bei klinisch manifesten Heterozygoten eine 10-fache Steigerung der Enzymaktivität im Serum gegenüber normalen Kontrollpersonen.

Nach der oben angeführten Klassifikation haben verschiedene Autoren mit Hilfe der CPK-Bestimmung folgende Erfassungsraten für Konduktorinnen ermittelt:

Autor	sichere Konduktorinnen	wahrscheinliche Konduktorinnen	mögliche Konduktorinnen
GARDENER- MEDWIN (63)	54% (Kollektiv von 24 Perso- nen)	64% (11 Per- sonen)	19% (154 Personen)
MILHORAT/ GOLDSTONE (101)	79% (Kollektiv von 14 Perso- nen)	50% (8 Per- sonen)	45% (53 Personen)
MOSER/ WIESMANN (110)	84% (Kollektiv von 19 Perso- nen) (CPK-Be- stimmung mit Cystein-Akti- vierung)	/	/
MOSER/ MUMEN- THALER/ WIESMANN (111)	80% (Kollektiv von 20 Perso- nen)	/	/

Die Serum-CPK-Höhe ist kein konstanter Wert; sie variiert unter den im folgenden aufgeführten Bedingungen:

- Die CPK-Aktivität zeigt tägliche Schwankungen mit einem abendlichen Anstieg (151).
- Die Aktivität der Serum-CPK fällt mit zunehmendem Alter (109, 164).
- Einige Autoren (16, 46) berichten von Konduktorinnen, die während einer Schwangerschaft normale CPK-Werte aufwiesen. Nach der Entbindung wurden bei ihnen Werte im pathologischen Bereich festgestellt.

- d) Ob sich die CPK-Aktivität unter mäßiger körperlicher Belastung verändert und dieses zur Erfassung von Heterozygoten genutzt werden kann, wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt (63, 77, 127, 144, 151). Ein definitives Ergebnis hierzu steht noch aus.

B) Mikroskopische Methoden

a) Vorbemerkung

Auf die Darstellung der licht- und elektronenmikroskopisch zu erhebenden Befunde bei der MD Typ Duchenne soll hier verzichtet werden, da die Veränderungen gegenüber den Konduktorinnen nur quantitativer Natur sind (57).

Im Gegensatz zu den Heterozygoten erscheinen die Befunde bei den an DMD Erkrankten zum einen wesentlich ausgeprägter, zum anderen sind sie abhängig vom Stadium der Erkrankung. Zudem weisen Mitglieder verschiedener Familien fast gleichartige Befunde auf (102). Gewebeproben von Konduktorinnen zeigen unter dem Mikroskop ein sehr variables Bild. Es können sowohl normale wie - allerdings selten (111) - fast ebenso schwere Befunde wie bei der MD Typ Duchenne erhoben werden.

b) Licht-Mikroskop

Folgende licht-mikroskopische Befunde können bei Heterozygoten erhoben werden:

Veränderungen des Muskelfaserdurchmessers (atrophische und hypertrophe Fasern); Areale mit atrophischen bzw. nekrotischen Fasern; Phagozytose-Erscheinungen in diesen Gebieten; vermehrte Zentralkerne; regenerative Ansätze (Muskelfasern mit großblasigen Kernen mit deutlichen Nukleolen und basophilem Zytoplasma) (42, 60, 81, 111).

IONASESCU et al. (81) identifizierten 17 von 26 Konduktorinnen mit dem Lichtmikroskop (65%).

c) Elektronen-Mikroskop

Über die lichtmikroskopisch erkennbaren Veränderungen hinaus lassen sich weitere elektronenmikroskopische Befunde nachweisen:

Fokale Degeneration der Myofibrillen, Anomalien des Z-Bandes, Homogenisierung des fibrillären Materials; myelinartige Strukturen; vergrößerte Mitochondrien, parakristalline Einschlüsse und Veränderungen an den Cristae der Mitochondrien; Erweiterungen des sarkoplasmatischen Retikulums; Veränderungen an anderen Plasmamembranen sowie Satellitenzellen; Glykogenvermehrung und - wahrscheinlich lysosomale - Bodies (2, 38, 57, 102). AFIFI et al. (2) waren in der Lage, 21 von 25 Konduktorinnen zu identifizieren, ROY et al. (38) 5 von 9.

Die Korrelation zwischen der Höhe der CPK-Aktivität und dem Ausmaß der mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen ist nach Ansicht der meisten Autoren gering. Deshalb können in einigen Fällen Heterozygote mit normaler CPK-Aktivität mit Hilfe des Lichtmikroskops, vor allem aber mit dem Elektronen-Mikroskop, festgestellt werden.

C) Elektromyogramm (EMG)

Folgende Befunde können im Elektromyogramm von Patienten mit DMD erhoben werden:

Interferenzmuster schon bei geringer Willkürinnervation; Spontanaktivitäten (pseudomyotonisch, Fibrillationen); verlängerte Refraktärperiode; vermehrte polyphasische Potentiale; Verkleinerung des elektromyographisch aktiven Areals einer motorischen Einheit; Senkung der Amplitude sowie Verkürzung der Dauer von Aktionspotentialen. Diese Parameter treten bei verschiedenen Myopathien unterschiedlich häufig und unterschiedlich deutlich in Erscheinung. Sie können daher in gewissem Umfang zur Differentialdiagnose herangezogen werden (73).

Bei der 'subjektiven Beurteilung des EMG von Konduktorinnen finden sich häufig Veränderungen der oben erwähnten Art, wobei aber bei der jeweiligen Patientin nur jeweils einzelne dieser Veränderungen auftreten (63).

Zur Objektivierung der Ergebnisse sind verschiedene elektromyographische Methoden mit unterschiedlichen Erfolg für die Erfassung von Heterozygoten eingesetzt werden:

Integrations-EMG, automatische Frequenzanalyse, Messung der Refraktärperiode, Spike-Intervall-Analyse und Untersuchung von individuellen Muskelaktionspotentialen (40, 61, 63, 104).

Vor allem die letztgenannte Methode scheint sich bewährt zu haben; auf sie soll deshalb genauer eingegangen werden (61).

Folgende Parameter werden gemessen:

mittlere Dauer des Aktionspotentials (erniedrigt)⁺

mittlere Amplitude des Aktionspotentials (erniedrigt)

mittlere Zahl der Phasen pro Potential (erhöht)

Anteil der polyphasischen Potentiale (erhöht)

Die beste Trennschärfe zwischen Konduktorinnen und Kontrollpersonen ergibt sich aus dem Verhältnis:

mittlere Zahl der Phasen

mittlere AP-Dauer

Weil der Parameter "mittlere Dauer des AP" altersabhängig ist (Anstieg der Dauer mit zunehmendem Alter), müssen die von BUCHTHAL (61, 63) erstellten Normen mit einbezogen werden. Eindeutig erhöht ist zudem der Anteil der polyphasischen Potentiale.

Eine automatische Methode zur quantitativen Messung kleiner EMG-Veränderungen haben MOOSA et al. vorgestellt. Diese Methode soll in Zukunft die sonst sehr aufwendige Untersuchung des individuellen Aktionspotentials der Routinearbeit zugänglich

+ in Klammern die Veränderungen bei Heterozygoten

machen (104).

GARDENER-MEDWIN et al. (63) konnten mit Hilfe des EMG 42% der sicheren und wahrscheinlichen Heterozygoten (insgesamt 24 Personen) als Trägerinnen des Gens für DMD feststellen, 4 dieser Konduktorinnen hatten normale CPK-Werte.

D) Weitere Methoden

Mit den bislang erwähnten Methoden zur Feststellung von Konduktorinnen läßt sich in den meisten Fällen der Heterozygotenstatus nachweisen.

Da aber immer noch 10 bis 20% aller Konduktorinnen nicht erfaßt werden können, sind in der Literatur weitere Methoden zur Feststellung von Konduktorinnen vorgestellt worden.

Obwohl die angegebenen Erfassungsraten zum Teil sehr hoch sind (z.B. erfaßten MORRIS et al. mit ihren histochemischen Untersuchungen 10 von 11 Konduktorinnen), haben sich diese Methoden für die praktische Anwendung in der genetischen Beratung noch nicht durchgesetzt.

Nachfolgend ist eine tabellarische Übersicht über diese Methoden aufgeführt (Tabelle I).

Tabelle I

Weitere Methoden zur Feststellung von Heterozygoten

Methode	Bestimmung der Aldolase-aktivität (Fructose 1-6 Diphosphat-aldoase)	Bestimmung der Pyruvat-Kinase-aktivität	Diskriminanzanalyse von Serumaktivitäten mit folgender Trennformel: 108-4,9 GPT-0,2 LDH-19,6 ALD	Untersuchungen zur Proteinbiosynthese mittels radioaktiv markierter Aminosäuren	Histochemische Untersuchungen	Quantitative Kernzählmethode	EKG-Untersuchung
Befunde bei Konduktorinnen (Ergebnisse jeweils bezogen auf die Ergebnisse bei Normalpersonen)	erhöhte Aktivität	erhöhte Aktivität	bei Konduktorinnen negativer Wert, bei Normalpersonen positiver Wert	erhöhtes Verhältnis von Aktivität der Polyrribosomen zu Aktivität der monomeren Ribosomen und erhöhte Kollagen- und Nicht-Kollagensynthese	atrophische Fasern mit starker Enzymaktivität und zerstörte Areale ohne Enzymaktivität	erhöhte Zahl zentralliegenden Kerne pro 100 Muskel-faserquerschnitte.	erhöhte algebraische Summe von R + S in V I
jeweils festgestellte Zahl der Konduktorinnen	31 von 64 Unter-suchten	15 von 26 Unter-suchten	24 von 32 Unter-suchten	42 von 63 Unter-suchten	10 von 11 Unter-suchten	6 von 34 Unter-suchten	
Literatur	23, 30, 81, 121, 153	3	24	79, 82, 84, 85	38, 106	42, 105	43, 87, 97

2. Eigene Beobachtung

2.1. Vorbemerkung

Am 7.5.1974 stellte sich Frau Edith R. in der genetischen Sprechstunde bei Herrn Professor Dr. med. W. Tünte im Institut für Humangenetik der Universität Münster mit folgendem Problem vor:

Frau R. ist verheiratet, hat eine Tochter und einen Sohn, der an progressiver Muskeldystrophie vom Typ Duchenne erkrankt ist. Ihr Anliegen war, das Risiko für eventuelle Nachkommen ihrer Tochter zu erfahren. Bei der Stammbaumerhebung wies sie darauf hin, daß ihre Schwester Christel O. - geschieden, ein Sohn - an einer Muskelschwäche der Arme litt.

Ausgehend von dieser Situation wurde während der weiteren Familienuntersuchung, gestützt zum einen auf die im Rahmen der genetischen Beratung und dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen vom 7.5.1974, 9.5.1977 und 23.6.1977, zum anderen auf die von verschiedenen Kliniken und medizinischen Instituten erhobenen Befunde⁺, folgende Übersicht erstellt.

2.2. Krankengeschichten

2.2.1. Stammbaum der Sippe O./R.

(s. Tabellen II und III)

2.2.2. Eigenanamnesen und Befunde

E d i t h R. (III 2)

Eigenanamnese: Edith R. wurde am 11.12.34 geboren. Sie ist, abgesehen von einigen Kinderkrankheiten, nie ernstlich krank gewesen. Frau R. hat bis zum Zeitpunkt der Erkrankung ihres Sohnes als Bauzeichnerin gearbeitet. Im Rahmen dieser

+ Für die Überlassung der Befunde bin ich Herrn Professor Dr.med.W.Tünte zu Dank verpflichtet.

STAMMBAUM · DER SIPPE O/R

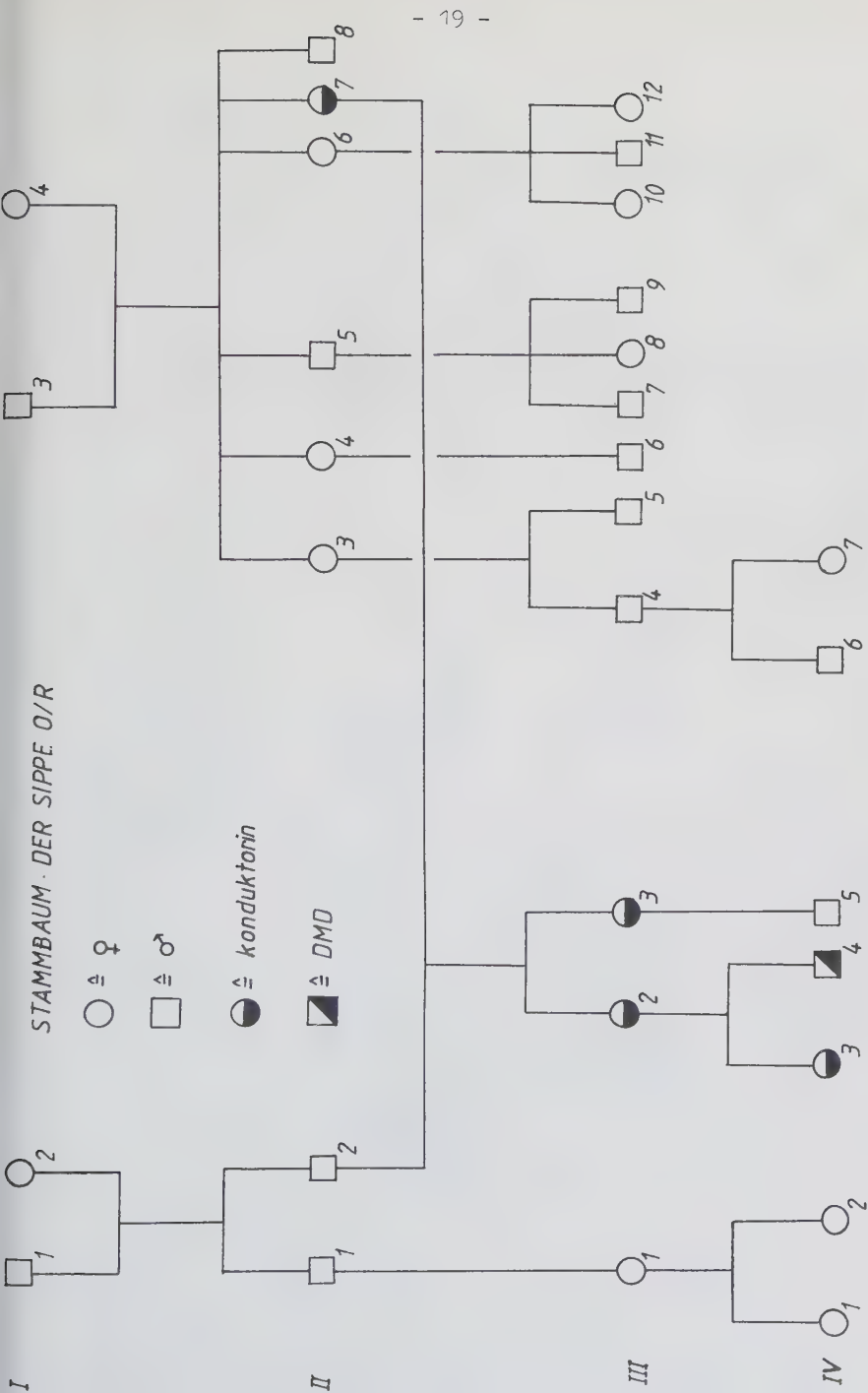


Tabelle II

Legende zum Stammbaum

Generation 1

I 1	I 2	I 3	I 4
* ca. mit 30 Jahren, wahrscheinlich an einer Lungenentzündung	* mit 80 Jahren an Blasenkrebs, hatte <u>Psoriasis</u>	* mit 70 Jahren, <u>rheumat. Beschwerden zwischen 30. u. 40. Lebensjahr</u>	über 80 Jahre alt geworden Hypertonie

Generation 2

II 1	II 2	II 3	II 4
Hermann,* an Strahlenkrebs	Gustav,* an Lungenkrebs, <u>Psoriasis, Arthritis psoriatica</u>	Anna, verheiratet, lebt in der DDR, <u>rheumat. Beschwerden im rechten Arm</u>	Lotte, geschieden, wiederverheiratet, mehrere Totgeburten, sie soll zeitweise an Verfolgungswahn gelitten haben

II 5	II 6	II 7	II 8
Erich, verheiratet, lebt in der DDR	Lieschen, lebt in der DDR <u>rheumat. Beschwerden im Knie</u>	Frieda,* 1.7.72 an Herzversagen, kurzfristig - ca. mit Mitte 40 - <u>rheumat. Beschwerden Unterleibskrebs</u>	* mit 2 Jahren

Tabelle III

Generation III

III 1	III 2	III 3	III 4
gesund	Edith R., verheiratet, <u>zeitweise</u> <u>unklare</u> <u>Muskelbe-</u> <u>schwerden</u> (weitere In- formationen im folgenden Teil)	Christel O., geschieden, <u>Psoriasis,</u> <u>Myopathie,</u> (weitere In- formationen im folgenden Teil)	gesund
III 5	III 6	III 7-9	III 10-12
gefallen	gefallen	alle gesund, alle verhei- ratet	alle gesund alle ver- heiratet

Generation IV

IV 1-2	IV 3	IV 4	IV 5
gesund	Marena R., zeitweise in psychiatri- scher Behand- lung, sonst <u>bis jetzt</u> <u>gesund</u> (weitere In- formationen im folgenden Teil)	Dirk R., <u>Muskeldy-</u> <u>strophie Typ</u> <u>Duchenne</u> Symptome seit dem 2. Lebens- jahr (weitere In- formationen im folgenden Teil)	Volker O., weitere Unter- suchungen von seiner Mutter abgelehnt, bis jetzt - so- weit beurteil- bar - unauf- fällig

IV 6-7

gesund

Familienuntersuchung wurde Frau R. mehrfach untersucht (am 7.2.75 in der Med.Univ. Klinik Münster, am 2.10.75 und am 9.5.77 in einem städtischen Krankenhaus). Am 7.2.75 klagte sie über Schmerzen in den Zehen nach längerem Gehen, über seit ca. 2 Jahren bestehendes vorübergehendes Muskelzucken und über anfallsweise Schmerzen in den Ellenbogen- und Schultergelenken. Bei den Untersuchungen am 2.10.75 und 9.5.77 gab sie an, keinerlei Beschwerden zu haben.

Körperliche Untersuchung: Die körperlichen Untersuchungen waren immer ohne pathologischen Befund.

Laboruntersuchungen:

Methode	CPK-Aktivität im Serum	Aldolase- Aktivität im Serum	Kreatin im 24-h-Urin
Ergebnis f.FrauR.	135 IU/ml	1,6 IU/ml	242 mg/24 h
Normal- werte	- 50 IU/ml	- 2 IU/ml	- 30 mg/24 h

M a r e n a R. (IV 3)

Eigenanamnese: Marena wurde am 5.8.58 geboren. Sie ist nie ernsthaft krank gewesen. Zur Zeit arbeitet sie als Rechtsanwaltsgehilfin. Im Rahmen der Familienuntersuchung wurde auch Marena mehrfach untersucht (siehe Frau R.). Sie war jedesmal, abgesehen von einer vorübergehenden psychischen Labilität (Untersuchung vom 2.10.75), weshalb sie zwischenzeitlich in psychiatrischer Behandlung gestanden haben soll, ohne Beschwerden.

Körperliche Untersuchung: Bei Marena konnte bislang kein pathologischer Befund erhoben werden.

Laboruntersuchungen: Alle Laborbefunde, vor allem der CPK-Wert und der Wert für Kreatin im 24-h-Urin, lagen im Normbereich.

D i r k R. (IV 4)

Eigenanamnese: Dirk wurde am 10.7.68 geboren. Bis zum Zeitpunkt der Manifestation seiner Erkrankung hatte er Röteln und einige Male eine eitrige Tonsillitis durchgemacht. Die ersten Anzeichen seiner Erkrankung zeigten sich Anfang 1971 im Alter von 2 1/2 Jahren. Seiner Mutter fiel auf, daß er kräftige Waden hatte und daß er mit dem rechten Fuß nicht fest auftreten wollte. Nach einiger Zeit mußte er beim Gehen angefaßt werden, er zeigte einen unsicheren Gang und konnte sich nur mit Mühe aus dem Liegen aufrichten. Ein konsultierter Orthopäde soll eine Muskeldystrophie vermutet haben. Nach einem banalen Infekt erschien Dirk auffallend müde und konnte die Treppe nur noch unter Zuhilfenahme der Hände hinaufsteigen. Beim Aufrichten mußte er sich an der Wand hochziehen. Er wurde am 17.8.71 in einem Kinderkrankenhaus aufgenommen und blieb dort bis zum 27.9.71.

Körperliche Untersuchung: Der Befund zeigte einen altersgemäß entwickelten Knaben mit unsicherem Gang; bereits im Stehen knickte er in den Knien ein. Er hatte Schwierigkeiten, sich vom Liegen zu erheben, er drehte sich zur Seite, ehe er sich erhob. Das typische "An-sich-emporklettern" wurde nicht beobachtet. Die grobe Kraft war

vermindert. Armreflexe fehlten, PSR nur schwer auslösbar. ASR, Bauchdeckenreflexe und Sensibilität unauffällig. - Während des Krankenhausaufenthaltes machte Dirk einen lebhaften Eindruck. Seine Motorik war nicht beeinträchtigt. Die zunächst noch auslösbaren Reflexe an den unteren Extremitäten verschwanden nach wenigen Tagen.

Laboruntersuchungen:

Methode	CPK-Aktivität	Aldolase-Aktivität im Serum
Ergebnis b. Dirk R.	82 MU/ml 27 MU/ml	15,2 MU/ml 14,8 MU/ml
Normal- werte	-1 MU/ml (+)	-2 MU/ml

BKS 17/31

Weitere Laboruntersuchungen (GOT, GPT, Blutbild, Urinstatus, Liquor, AST, Rheumafaktor) waren ohne pathologischen Befund.

Histologische Untersuchung: Die elektronenmikroskopische Untersuchung einer Gewebeprobe aus der Muskulatur ergab ein Bild, das am ehesten in den Bereich einer neuralen Muskelatrophie einzuordnen wäre. Aus technischen Gründen konnte keine lichtmikroskopische Untersuchung der Gewebe durchgeführt werden.

Diagnose: Trotz des nicht eindeutigen histologischen Befundes wurde aufgrund von Anamnese, neurologischem Befund, der erhöhten CPK und Aldolase eine progressive Muskeldystrophie vom Typ Duchenne angenommen.

() nicht eindeutig

Therapie: Ein Therapieversuch erfolgte mit
3 x 100 mg Ephynal^(R) (Vit.E.) und
3 x 1 Tabl. Laevadosin^(R). Eine kran-
kengymnastische Behandlung wurde ein-
geleitet.

Verlauf: Bei einer weiteren Untersuchung am
2.10.75 im Kinderkrankenhaus konnte
Dirk nicht mehr laufen, seine Gelenke
begannen zu versteifen. Am 9.5.77 er-
gab sich folgendes Bild: Der Knabe be-
wegte sich in einem kleinen Wagen mit
Hilfe der Hände vorwärts. Dies machte
ihm allerdings schon Schwierigkeiten,
so daß er in naher Zukunft auf einen
Rollstuhl angewiesen sein dürfte.

C h r i s t e l O. (III 3)

Eigenanamnese: Frau O. wurde am 26.8.39 geboren. Ihre
Kinderkrankheiten waren Scharlach, Masern
und Keuchhusten. Seit ihrem 6. Lebensjahr
leidet sie an Psoriasis (Prädilektions-
stellen: Streckseiten der großen Gelenke).
Christel O. ist Friseurin von Beruf, lebt
aber zur Zeit von einer Erwerbsunfähig-
keitsrente. Sie ist seit einigen Jahren
geschieden. Ihr Sohn Volker lebt bei ihr.
Die ersten Anzeichen ihrer Erkrankung
bemerkte Frau O. Anfang 1972. Sie fühlte
in den beiden Oberarmen Schmerzen, bei
der Arbeit eine vermehrte Ermüdbarkeit.
Im Herbst 1972 kamen ein zunehmender Ge-
wichtsverlust und Schmerzen sowie Schwä-
chegefühl im rechten Schulterbereich hin-
zu. In dieser Zeit bemerkte sie flüchtige

entzündliche Hautveränderungen im rechten Thoraxbereich. Ab Anfang 1973 waren auch die unteren Extremitäten zunehmend ermüdbarer geworden und schmerzhaft. Zudem hatte sie häufig kalte Füße und das Gefühl, daß ihre Füße absterben würden. Die gesamte Muskulatur war druckschmerzhaft. Im September 1973 bemerkte sie erstmals Schmerzen zwischen den Schulterblättern. Im Februar 1975 traten Schmerzen im gesamten Thoraxbereich sowie Luftnot auf. Die Schwäche ihrer Armmuskulatur war soweit fortgeschritten, daß sie zu Hause die Fensterrolläden nicht mehr hochziehen konnte. Am 9.5.77 gab sie an, zunehmend Schwierigkeiten beim Gehen zu haben, wobei insbesondere die Wadenmuskulatur schnell ermüden würde. Insgesamt seien die Beschwerden fortschreitend schlimmer geworden.

Körperliche Untersuchung: Frau O. wurde in den Jahren 1973 bis 1975 mehrfach in der Med. Universitätsklinik in Münster untersucht. Dort wurden folgende pathologische Befunde erhoben:

- A) Druckschmerzhaftigkeit der proximalen Extremitätenmuskulatur, später übergreifend auf den Scapularbereich und die Mm. pectorales mit knotigen Verhärtungen im Bereich des rechten M. pectoralis,

- B) Raynaud-Symptomatik an Händen und Füßen,
 C) zunehmende Atrophie der proximalen Extremitätenmuskulatur, insbesondere im Glutaeal- und Oberschenkelbereich, rechtsseitig etwas stärker ausgeprägt.

Laboruntersuchungen: Bei Frau O. wurden zwischen 1973 und 1975 mehrfach die bezüglich ihrer Erkrankung wichtigen Laborparameter bestimmt (Universitätskliniken von Münster und Freiburg). Folgende Werte wurden ermittelt:

Methode	CPK-Aktivität im Serum	Aldolase-Aktivität im Serum	Kreatin im 24-h-Urin	Kreatinin im 24-h-Urin
Ergebnisse bei Frau O.	69 mU/ml 55 mU/ml 104 mU/ml 62 mU/ml	1,5 mU/ml 2,9 mU/ml	319 mg/24h 682 mg/24h 682 mg/24h 876 mg/24h	784 mg/24h 1365 mg/24h 1340 mg/24h
Normalwerte	25-50 mU/ml	1-2 mU/ml	- 30 mg/24h	1000-3000 mg/24h

Weitere Laboruntersuchungen: Zweimal waren die ANF vom Typ IGG positiv. Die übrigen Laborparameter (BSG, Blutbild, Urinstatus, LDH, Transaminasen, Elektrophorese, AST, Harnsäure, Blutfette, Serum-Eisen, LE-Zellen, Rheumafaktoren) waren unauffällig.

Histologische Untersuchungen: Im Jahre 1972 soll im Krankenhaus ihres Heimatortes anhand einer Gewebeprobe eine Myositis ossificans diagnostiziert worden sein (+). Im Jahre 1973 wurden - im Pathologischen Institut der Universität Münster und im Zentrum für Rheumapathologie in Mainz - insgesamt 9 Gewebeproben aus der betroffenen Muskulatur untersucht. Folgende vom histologischen Bild der gesunden Muskulatur abweichende Befunde ergaben sich: Muskelfasern mit deutlich unterschiedlicher Breite, teilweise Vermehrung des Perimysium, zentralverlagerte Kerne. Bei einer elektronenmikroskopischen Untersuchung waren in einzelnen Zellen fokale Destruktionen der Querstreifung zu sehen. Insgesamt wurden aber keine sicheren Zeichen für eine progressive Muskeldystrophie, Myositis oder eine andere myogene Erkrankung nachgewiesen.

Elektromyographische Untersuchung: Zwischen 1973 und 1975 wurde Frau O. mehrfach in der Neurologischen und Medizinischen Universitätsklinik in Münster elektromyographisch untersucht. Es wurden dabei myopathische Aktivitäten sowie polyphasische Einzelaktionspotentialle festgestellt. Nach den Krankenakten wurden die Ergebnisse im Sinne einer gering ausgeprägten Myopathie gedeutet, am ehe-

(+) Auf eine Anfrage (25.10.77) nach dem Ergebnis dieser histologischen Untersuchung wurde mitgeteilt, daß von der Pat. keine Unterlagen vorhanden seien.

sten würde eine Polymyositis in Betracht kommen. Für die Diagnose einer "progressiven Muskeldystrophie" reichen diese Befunde nicht aus.

Weitere Untersuchungen: Röntgenologisch sollen im Krankenhaus ihres Heimatortes (1972) Verkalkungen im rechten M. deltoideus und M. pectoralis festgestellt worden sein (+). Mehrere elektrokardiographische Untersuchungen waren ohne pathologischen Befund.

Diagnose: Die 1973 zunächst in der Medizinischen Universitätsklinik in Münster gestellte Diagnose: "Progressive Muskeldystrophie" wurde 1974 zugunsten der Diagnose "Polymyositis" aufgegeben.

Therapie: Daraufhin wurde Frau O. mit Steroiden, Immunsuppressiva und später zusätzlich noch mit Mestison^(R) und Amuno^(R) behandelt. Auf das Beschwerdebild und den Verlauf der Erkrankung hatte diese Therapie bislang wenig Einfluß.

Verlauf: Eine Anfrage vom 7.11.77 an die Med. Universitätsklinik in Münster ergab bezüglich der Erkrankung der Frau O. keine weiteren Erkenntnisse.

(+) siehe Anmerkung unter dem Abschnitt "histologische Untersuchungen".

3. Diskussion

3.1. Vorbemerkung

Die Muskeldystrophie Typ Duchenne ist eine relativ häufige, schwer verlaufende Erbkrankheit und hat erhebliche Bedeutung für alle Betroffenen. Sie kann noch nicht erfolgreich therapiert werden, hat einen protrahierten Verlauf und endet letal.

Im Rahmen der genetischen Beratung hat daher die Frage nach der möglichen Erkrankung weiterer Familienmitglieder zentrale Bedeutung. Zur Abklärung dieser Frage ist es unerlässlich, die weiblichen Familienmitglieder daraufhin zu untersuchen, ob sie Konduktorinnen der MD Typ Duchenne sind. Die Feststellung des Heterozygotenstatus ist - wie schon aus der Literatur zu ersehen - oft schwierig. Besonders wichtig - weil in der vorliegenden Literatur bislang kaum erwähnt - erscheinen in diesem Zusammenhang Probleme der Klärung der Differentialdiagnose bei Frauen mit Symptomen einer Muskelerkrankung, welche als Konduktorinnen infrage kommen. In der nun folgenden Diskussion der Befunde soll zu diesen Themen Stellung genommen werden.

3.2. Diskussion des Stammbaumes

Im vorliegenden Stammbaum lassen sich zwei Erbkrankheiten nachweisen: zum einen Psoriasis, die sich in drei Generationen (I 2, II 2, III 3) manifestiert hat und die bezüglich der Erkrankung der Christel O. (III 3) eine gewisse differentialdiagnostische Bedeutung besitzt (+), zum anderen die MD Typ Duchenne, welche bislang in einem

(+) siehe Diskussion Christel O.

Fall - bei Dirk R. (IV 4) - aufgetreten ist. Der sichere Nachweis dieser Krankheit bei Dirk R. ist für die genetische Beratung der als Konkursorinnen infrage kommenden weiblichen Angehörigen von erheblicher Bedeutung. Beweisend für die Diagnose MD Typ Duchenne bei Dirk R. sind die Ergebnisse der Untersuchungen von 1971 im Kinderhospital (Anamnese, klinisches Bild mit ataktischem Gang, Schwierigkeiten beim Aufstehen, fehlende Reflexe etc., extreme CPK- und Aldolase-Erhöhungen) sowie der weitere typische Verlauf (Untersuchungen vom 2.10.75 und 9.5.77).

Es stellt sich nun die Frage, bei welchen weiblichen Mitgliedern des Stammbaumes sich ein Heterozygotenstatus für die MD Typ Duchenne feststellen läßt. Bei den Frauen der Generationen I und II wurden keine diesbezüglichen Untersuchungen vorgenommen. Daher muß man sich auf den Versuch beschränken, klinisch manifeste Konkursorinnen festzustellen. Diese machen aber nur 1/10 aller Heterozygoten der MD Typ Duchenne aus (111, 112). Bei II 3, II 6, II 7 sind unklare "rheumatische Beschwerden" aufgetreten. II 3 und II 6 haben gesunde Nachkommen (II 3 zwei Söhne, einen Enkelsohn, eine Enkeltochter; II 6 zwei Töchter und einen Sohn). Auf Grund dieser Informationen können II 3 und II 6 wohl nicht als heterozygot für die DMD bezeichnet werden. Anders stellt sich die Situation bei II 7 (Frieda), III 2 (Edith R.), III 3 (Christel O.) und IV 3 (Marena R.) dar; hierauf wird im folgenden näher eingegangen werden.

3.3. Zur Frage des Heterozygotenstatus der betroffenen Frauen der Sippe O./R.

A) Edith R. (III 2)

Die hier angestellten Überlegungen bezüglich des Konduktorinnenstatus von Edith R. haben jetzt weniger Bedeutung für sie selbst, da sie sehr wahrscheinlich keine weiteren Kinder haben wird, als für ihre Tochter Marena. Wäre Frau R. heterozygot, müßte ihre Tochter mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% damit rechnen, ebenfalls Konduktorin zu sein. In diesem Falle könnten Marenas männliche Nachkommen mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% an MD Typ Duchenne erkranken. Dabei müßte das Risiko von 1:4 als "hohes Risiko" betrachtet werden. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, daß Dirk auf Grund einer Neumutation bei Frau R. erkrankt ist. Immerhin beläuft sich die Wahrscheinlichkeit einer Neumutation für X-chromosomal-rezessive letale Erbkleiden auf $1/3$ aller Erkrankungsfälle beim männlichen Geschlecht, wenn man davon ausgeht, daß Mutationen zur DMD in beiden Geschlechtern gleichhäufig auftreten. Das ergibt sich aus der Formel nach HALDANE (131):

$U = 1/3 (1-f) x$, wobei

U = Mutationsrate

f = effektive Fertilität der befallenen männlichen Personen

x = Vorkommen von befallenen männlichen Personen in der männlichen Bevölkerung

bedeuten. Da f für die DMD praktisch gleich 0 ist, ergibt sich für $U = 1/3 x$. Dies ist im Vergleich zu anderen Erbkrankheiten ein hoher Anteil an Neumutationen. In diesem Falle wäre das Risiko für weitere Kinder der Frau R.

sehr gering, auch für Marena wäre das Risiko, heterozygot zu sein, nicht größer als für jede andere Frau in der weiblichen Durchschnittsbevölkerung (ca. 1 : 1800 bis 1 : 3000 (127)).

Die Untersuchungen bei Frau R. ergeben eine deutlich erhöhte Aktivität der CPK im Serum sowie eine gegenüber der Norm vermehrte Kreatinausscheidung; letztere ist ein relativ unspezifisches Zeichen für die Mitbeteiligung der Muskulatur bei einer Erkrankung. Auf Grund der Familienanamnese in Kombination mit dem deutlich erhöhten CPK-Wert muß Edith R. mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit als heterozygot für die MD Typ Duchenne bezeichnet werden. Da bei den körperlichen Untersuchungen nie pathologische Befunde erhoben wurden und die von ihr in der Eigenanamnese angegebenen Beschwerden (Muskelzucken, Gelenk- und Zehenschmerzen) nur kurzfristig bestanden, kann Frau R. nicht zu den Konduktorinnen gezählt werden, die Zeichen einer klinischen Manifestation der MD Typ Duchenne aufweisen. Prinzipiell möglich, wenn auch für die genetische Beratung der Frau R. von untergeordneter Bedeutung ist die prozentuale Angabe der Heterozygotenwahrscheinlichkeit, zumal Frau R. praktisch als Konduktorin für die DMD zu betrachten ist. EMERY und MORTON (48) haben eine Methode entwickelt, die Heterozygotenwahrscheinlichkeit unter Einbeziehung der Höhe des CPK-Wertes zu berechnen. Da dieses aber aus meßtechnischen Gründen - die Methode der CPK-Wert-Bestimmung bei Frau R. differiert von derjenigen, die EMERY und MORTON benutzen - für Edith R. nicht möglich ist, kann hier auf die genaue Beschreibung der Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit nach EMERY und MORTON an dieser Stelle verzichtet und auf die diesbezügliche Literatur verwiesen werden (48, 118, 159).

B) Marena R. (IV 3)

Im Rahmen der genetischen Beratung der Familie R. hat die Feststellung des Heterozygotenstatus für die MD Typ Duchenne besondere Bedeutung für Marena R., weil sich für sie in absehbarer Zeit die Frage nach dem Risiko für ihre Kinder, an DMD zu erkranken, stellen wird. Bei der Klärung dieser Frage war die körperliche Untersuchung ohne pathologischen Befund, die Aktivität der muskelspezifischen Enzyme - besonders der CPK - im Normbereich, auch die Kreatinausscheidung war normal. Unter der Voraussetzung, daß der CPK-Wert unauffällig ist, läßt sich die Höhe des Risikos für die Schwester eines DMD-Patienten (Dirk R.) - beruhend auf BAYES Theorem - wie folgt berechnen. Dabei wird berücksichtigt, daß 1/3 bis 1/7 aller Konduktorinnen für die MD Typ Duchenne normale Werte haben (159).

Wahrscheinlichkeit (P)	MD geerbt	MD nicht geerbt
	1/2	1/2
konditionale	1/7	1
gesamte	1/14	1/2

$$\text{relative P.} = \frac{1/14}{1/14 + 1/2} = 1/8 \text{ (oder 12,5\%)}$$

Wahrscheinlichkeit (P)	MD geerbt	MD nicht geerbt
	1/2	1/2
konditionale	1/3	1
gesamte	1/6	1/2

$$\text{relative P.} = \frac{1/6}{1/6 + 1/2} = 1/4 \text{ (oder 25\%)}$$

Die Wahrscheinlichkeit, Konduktorin für DMD zu sein, würde damit für Marena zwischen $1/8$ (12,5%) und $1/4$ (25%) liegen. MOSER et al. (111, 112) geben für mögliche Konduktorinnen mit normalem CPK-Wert ein Risiko von 10% an, ohne jedoch genauer darauf einzugehen, wie sie diesen Wert ermittelt haben. Da das Risiko, daß eine Konduktorin für ein X-chromosomal rezessives Erb-leiden diese Krankheit auf ihre Söhne überträgt, bei 50% liegt, würde gemäß den oben angestellten Überlegungen für die Söhne von Marena R. ein Risiko von $1/16$ (6,25%) bis $1/8$ (12,5%) bestehen. Bezüglich eventueller Nachkommen ergeben sich nun im Falle von Marena R. folgende alternative Überlegungen:

a) Sie könnte den Wunsch nach eigenen Nachkommen verwirklichen wollen mit dem Risiko, daß eines ihrer Kinder an MD Typ Duchenne erkrankt. Will sie dieses Risiko eingehen, sollte Marena R. zusätzlich elektromyographisch und histologisch untersucht werden, da mit diesen Methoden in seltenen Fällen (2, 63, 102) mögliche Konduktorinnen identifiziert werden konnten, die eine normale CPK-Aktivität im Serum aufwiesen. Weiterhin sollten in regelmäßigen Abständen körperliche Untersuchungen durchgeführt werden, weil der Zeitpunkt des Auftretens klinischer Symptome bei Konduktorinnen der DMD sehr schwanken kann (149, 166). Da Untersuchungen über den zeitlichen Beginn der CPK-Erhöhung bei Heterozygoten in der Literatur fehlen, sollte - auch in Anbetracht des geringen Aufwandes - regelmäßig die CPK bestimmt werden, um eine eventuell noch auftretende Erhöhung nicht zu übersehen.

b) Marena R. könnte im Hinblick auf das nicht unerhebliche Risiko auf eigene Nachkommen verzichten und die Adoption von Kindern erwägen.

c) Eine weitere Möglichkeit bestünde in der Durchführung eines selektiven Abortes, d.h. nach pränataler Geschlechtsdiagnostik würde, falls der Fötus männlichen Geschlechts wäre, ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt. WENDT schlägt dieses Verfahren für den Fall vor, daß eine Frau mit über 20% Wahrscheinlichkeit Konduktorin ist. Würde weibliches Geschlecht festgestellt, bliebe für Marena R. allerdings das Problem, eventuell eine Tochter mit Überträgerereigenschaft zu bekommen, die ihrerseits wieder an DMD erkrankte Söhne haben könnte.

C) Christel O. (III 3)

Bereits mehrfach wurde darauf hingewiesen, daß nicht jede Konduktorin der MD Typ Duchenne einwandfrei zu identifizieren ist. Beim Auftreten von Symptomen im Sinne einer Myopathie - wie es z.B. bei Christel O. der Fall ist - wird im Rahmen der Feststellung von Konduktorinnen ein solcher Befund oft als klinische Manifestation ihres Heterozygotenstatus gedeutet.

Daß aber die differentialdiagnostische Abgrenzung einer solchen Symptomatik von anderen die Muskulatur betreffenden Erkrankungen - und damit auch die Feststellung dieser Frau als Konduktorin - wegen der Variation der klinischen Befunde bei Heterozygoten sehr schwierig sein kann, wird - wie schon mehrfach erwähnt - in der vorliegenden Literatur bislang nicht ausreichend beachtet. Hier entsteht für den genetischen Berater das zusätzliche Problem einer möglichen Konduktorin mit klinischer Symptomatik.

Bei den nun folgenden Überlegungen zum Heterozygotenstatus von Christel O. werden diese differentialdiagnostischen Probleme einen zentralen Platz einnehmen. Zum besseren Vergleich sollen in einer Übersicht die bislang in der Literatur aufgeführten Befunde bei Konduktorinnen vorangestellt werden, wobei nur die praktisch bedeutsamen Untersuchungsmethoden berücksichtigt werden (siehe Tabelle IV).

Für die Differentialdiagnose gegenüber einer manifest erkrankten Konduktorin kommen vor allem folgende Erkrankungen (+) in Betracht:

- 1) Restzustand nach Poliomyelitis
- 2) hereditäre proximale neurogene Amyotrophie
(KUGELBERG-WELANDER)
- 3) symptomatische Myopathien
- 4) autosomal-rezessive MD vom Körpergliedmaßentyp
(infantile und juvenile Form)
- 5) Polymyositis

Eine Myopathie als Zeichen einer extracutanen Manifestation der Psoriasis - an der Christel O. ebenfalls leidet - wird, obwohl HOLZMANN et al. (72) diese beschreiben, nicht mit in die differentialdiagnostischen Überlegungen aufgenommen, da in der übrigen Literatur (4, 64, 55, 137) das Vorkommen einer Myopathie bei Psoriasis nicht bestätigt wird.

Bis auf die Polymyositis lassen sich die oben genannten Krankheiten bei Christel O. mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen (siehe Tabelle V).

Die Symptomatik bei Christel O. wurde bereits im Teil "Befunde zur Sippenuntersuchung O./R." beschrieben.

(+) siehe auch Punkt 1.1.4 C

Tabelle IV In der Literatur beschriebene Befunde bei Konduktorinnen (Zusammenfassung) (+)

Klinische Symptomatik	Laboruntersuchungen	Histologische Untersuchungen	Elektromyographische Untersuchungen
1) Muskelschwäche, meist proximaler, asymmetrischer Befall im Bereich des Beckengürtels, seltener im Bereich des Schultergürtels, sehr selten ist das Gesicht betroffen	MESSUNG DER CPK AKTIVITÄT IM SERUM: 2- bis 10fache Steigerung der Werte gegenüber Kontrollpersonen (absolute Werte abhängig von der Meßmethode)	LICHT-MIKROSKOPISCHE BEFUNDE: 1) Änderungen des Muskelfaserdurchmessers (atrophische und hypertrophische Fasern) 2) Areale mit nekrotischen Fasern 3) Phagozytose-Erscheinungen 4) Vermehrte Zahl von Zentralkernen 5) Regenerative Zeichen (großblasige Kerne, deutliche Nukleolen, basophiles Zytoplasma)	METHODE: UNTERSUCHUNG VON INDIVIDUELLEN MUSKELAKTIONSPOTENTIALEN: 1) Anteil der polyphasischen Aktionspotentiale (AP) erhöht 2) Mittlere Dauer des AP verkürzt 3) Mittlere Amplitude des AP erniedrigt 4) Mittlere Zahl der Phasen pro Potential erniedrigt 5) Quotient: Mittlere Zahl der Phasen g e g e n mittlere Aktionspotentialdauer erhöht
2) Muskeltrophie unterschiedlichen Grades in den oben erwähnten Bereichen		ELEKTROENMIOSKOPISCHE BEFUNDE: 1) Fokale Degeneration der Myofibrillen 2) Anomalien des 2-Bandes 3) Homogenisierung des Fibrillmaterials 4) Myelinartige Strukturen 5) Mitochondrien: vergrößert, Aggregation und Vakuolisierung, Veränderung an den Cristae, parakristalline Einschlüsse 6) Erweiterungen im sarkoplasmatischen Retikulum sowie Veränderungen anderer Plasmamembranen 7) Glykogenvermehrung	
3) Krämpfe besonders in der Wadenmuskulatur			
4) Pseudohypertrophie der Waden			
5) Kontrakturen			
Die Befunde sind sehr variabel: viele Konduktorinnen sind klinisch unauffällig, selten gibt es Verläufe, die dem Vollbild der MD Typ Duchenne bei Kindern ähneln.			

(+) siehe auch Punkt 1.2.3 und 1.2.4

Tabelle V Differentialdiagnostisch ausschließbare Erkrankungen bei Christel O.

Restzustand nach Poliomyelitis	Hereditäre proximale neurogene Amyotrophie	Symptomatische Myopathien	Autosomal rezessive MD vom Körpergliedmaßen- (infantile und juvenile Form)
1) Es finden sich keinerlei anamnestische Hinweise auf eine durchgemachte Poliomyelitis.	1) Der Erkrankungsbeginn bei dieser Krankheit liegt zwischen dem 2. und 17. Lebensjahr. Frau O. erkrankte erst mit 33 Jahren.	Im Falle von Frau O. kommt als Krankheitsbild am ehesten die "chronische hyperthyreotische Myopathie" infrage.	1) Die Erkrankung beginnt im Kindes- oder Jugendalter (siehe oben). Frau O. erkrankte mit 33 Jahren.
2) Das Krankheitsbild bei Christel O. ist progredient, beim Restzustand nach Poliomyelitis wäre es stationär.	2) Die Krankheit beginnt mit einer Schwäche der Beine. Bei Frau O. wurde die Schultermuskulatur zuerst betroffen.	1) Das Bild dieser Erkrankung wird nach längerem Verlauf eher myasthenieähnlich.	2) Die Erkrankung betrifft meist den Beckengürtel zuerst.
	3) Das EMG zeigt deutliche Zeichen der neurogenen Störung. Diese Zeichen fehlen bei Frau O.	2) Die histologischen Untersuchungen ergeben regelmäßig lymphozytäre Infiltrate in der Muskulatur. Diese fehlen bei Frau O.	3) Der histologische Befund zeigt eindeutige Zeichen der Muskeldystrophie. Sicherer Hinweis dieser Art fehlen bei Frau O.
		3) Bei Frau O. fehlt nach 6 Jahren Krankheitsverlauf jedes Zeichen einer Hyperthyreose.	4) Das Auftreten der MD Typ Duchenne in der Verwandtschaft der Frau O. macht einen sich klinisch manifestierenden Heterozygotenstatus wahrscheinlicher als die obige Erbkrankheit.

Es bleiben zwei Erkrankungen übrig, die mit einiger Berechtigung als Ursache für die Myopathie von Christel O. infrage kommen: die Polymyositis und das Krankheitsbild klinisch manifester Heterozygotie für DMD.

Bevor nun versucht werden soll, die Symptomatik bei Frau O. der einen oder anderen Krankheit zuzuordnen, soll eine kurze Übersicht über die "Polymyositis" gegeben werden.

Die Polymyositis (Dermatomyositis) ist eine Erkrankung mit mehreren Unterformen. ERBSLÖH (54) beschreibt sie folgendermaßen:

- 1) akute und subakute Polymyositis (Dermatomyositis)
- 2) Sklerodermatomyositis
- 3) primär chronische Polymyositis

Nach dem Krankheitsbild und dem Verlauf kommt für die Symptomatik bei Frau O. am ehesten die primär chronische Polymyositis in Betracht. Da es bislang keinen spezifischen Test für die Polymyositis gibt (136), müssen für die Diagnosestellung bestimmte, in der Literatur aufgeführte Kriterien herangezogen werden, die in der nachfolgenden Übersicht vorgestellt werden (siehe Tabelle VI).

Bei dem Vergleich der Symptomatik bei Christel O. mit den Kriterien für eine Polymyositis einerseits und dem Krankheitsbild einer klinisch manifesten Konduktorin andererseits ergeben sich folgende Argumente für bzw. gegen die eine oder andere Erkrankung:

Für die Annahme einer Polymyositis spricht zunächst der asymmetrische Befall der typischerweise betroffenen Muskelgruppen bei Frau O. mit proximal beginnendem, nach distal fortschreitendem Verlauf. Weiterhin ist die Druck-

Tabelle VI

In der Literatur beschriebene Befunde bei der primär chronischen Form der Polymyositis

Anamnese	Körperliche Untersuchung	Laboruntersuchungen	Histologische Untersuchungen	Elektromyographische Untersuchungen
1) Die primär-chronische Polymyositis zeigt sub- förmige Ver- schlechterungen der Symptomatik.	1) Ein völliges Fehlen von Haut- und Schleimhautveränderungen ist auch bei der primär-chronischen Polymyositis selten.	1) Die CPK-Aktivität ist häufig erhöht. 2) Es finden sich auch Erhöhungen der GOT-, GPT- und LDH-Werte.	1) Für die primär-chronische Polymyositis ist ein sklerotischer Umbau des Muskelgewebes mit Zeichen der abgelaufenen Entzündung und frischen Exsudationen und Infiltrationen typisch.	1) Typisch für die primär-chronische Form der Polymyositis sind Amplitudenvermindierungen und Potentialverkürzungen. 2) Weiterhin finden sich (nicht spezifisch für die primär-chronische Polymyositis): a) kurze polyphasische Aktionspotentiale b) schon bei geringer Reizung der Muskulatur einsetzende Reaktion c) bizarre, hochfrequente wiederholte Entladungen
2) In 50 % der Fälle tritt eine Dysphagie auf.	2) Die zunächst proximal, später auch distal auftretenden Paresen und Atrophien erscheinen asymmetrisch und dissemi- niiert.	3) Nicht obligat sind: beschleunigte BSG, γ -Globulinvermehrung, Zeichen chronischer Entzündung.	2) Es kann eine Calcinosis auftreten (nicht spezifisch für die primär-chronische Polymyositis).	
	3) Häufig findet sich eine Druckschmerzhaftigkeit der Muskulatur.			
	4) Eine Raynaud-Symptomatik ist typischer für die Sklerodermatomyositis als für die primär-chronische Polymyositis.			

Literatur 54 54, 136, 168 19, 54 54, 65, 68 19, 54

schmerzhaftigkeit der Muskulatur charakteristisch. Die Raynaud'sche Symptomatik bei Frau O. muß ebenfalls als diesbezüglicher Hinweis gewertet werden, obwohl sie nach ERBSLÖH (54) eher bei der Sklerodermatomyositis auftritt als bei der primär chronischen Form. Auch die Verkalkungen in der Muskulatur, über die bei Frau O. allerdings nur indirekte Hinweise vorliegen (d.h. histologische bzw. röntgenologische Untersuchungsbefunde konnten nicht in Erfahrung gebracht werden), sprächen für die Diagnose "Polymyositis". Einschränkung hierzu soll angemerkt werden, daß nach HASERT (68) Verkalkungen erst im Spätstadium auftreten, während sie bei Frau O. schon in einem frühen Stadium der Krankheit nachgewiesen wurden. Die elektromyographischen Befunde bei Christel O. wurden von den untersuchenden Ärzten als dezente Hinweise auf Myopathie, möglicherweise Polymyositis, gewertet. Da jedoch in der Literatur als Kriterium für eine Polymyositis sogar ausgeprägtere pathologische EMG-Befunde als bei der DMD beschrieben werden (54), reichen diese EMG-Befunde bei Frau O. als Nachweis einer Polymyositis nicht aus. Ähnliches gilt auch für die Laborbefunde. Zwar ist die erhöhte CPK-Aktivität typisch für eine Polymyositis, auch die Vermehrung der ANF vom Typ IGG ist ein - wenn auch relativ unspezifischer - Hinweis (95); es fehlen bei Frau O. aber alle anderen charakteristischen pathologischen Laborbefunde (LDH, GOT, GPT, BKS, Elektrophorese). Die in der Anamnese erwähnten entzündlichen Hauterscheinungen bei Christel O. können ebenfalls nicht als Hinweis auf eine Polymyositis gewertet werden, da zum einen keine diesbezügliche ärztliche Klärung erfolgte und zum anderen bei Frau O. keine Poikilodermien aufgetreten sind, die nach KORTING und DENK (91) bei Abheilung ent-

zündlicher polymyositisbedingter Hautbezirke beobachtet werden. Am ehesten käme bei Frau O. die Psoriasis als Ursache für diese Hautveränderungen in Betracht (143).

Gegen die Diagnose Polymyositis spricht vor allem, daß trotz intensiver histologischer Untersuchungen keinerlei Hinweise auf entzündliche Veränderungen bzw. diesbezügliche Residuen entdeckt werden konnten. Zudem verläuft die Erkrankung bei Frau O. chronisch progredient und ohne Remission. Es fehlt bei Frau O. außerdem - trotz einer für die Polymyositis üblichen Therapie mit Corticoiden und Immunsuppressiva - jeder Hinweis auf einen therapeutischen Erfolg.

Dafür, daß die Symptomatik bei Christel O. Ausdruck eines klinisch manifesten Heterozygotenstatus einer MD Typ Duchenne ist, sprechen einige wichtige Gründe, insbesondere die Information aus der Familienanamnese, daß die Schwester der Christel O. einen an MD Typ Duchenne erkrankten Sohn hat und selbst als Konduktorin festgestellt werden konnte. Für die Annahme eines Heterozygotenstatus bei Frau O. spricht weiterhin das langsame, ohne Remissionen einhergehende Fortschreiten einer Myopathie. Als charakteristisch muß außerdem das Betroffensein der typischen Muskelgruppen und die Konstellation der Laborbefunde mit erhöhter CPK und Aldolaseaktivität sowie vermehrter Kreatinausscheidung bezeichnet werden. Auch der im Vergleich zur Polymyositis und zur DMD bei Knaben bei Konduktorinnen wesentlich geringfügiger pathologische EMG-Befund läßt sich bei Christel O. nachweisen. Ein weiteres Argument liefert das Ergebnis der histologischen Untersuchung bei Frau O. (vermehrte Zentralkerne, Vermehrung des Perimysium, starke Variation der Muskelfaserdurchmesser,

keine Zeichen einer entzündlichen Reaktion), das ohne weiteres für eine Konduktorin zutreffen könnte. Auch der fehlende Erfolg der auf Polymyositis ausgerichteten Therapie kann als Hinweis auf einen Heterozygotenstatus gelten. Bei einer Konduktorin wäre wie auch bei Knaben mit MD Typ Duchenne keine spezifische Therapie möglich.

Allerdings lassen sich bei Frau O. auch Symptome finden, die nicht bei Konduktorinnen der MD Typ Duchenne beschrieben werden: die Raynaud'sche Symptomatik und die Druckschmerzhaftigkeit der Muskulatur. Eine Myositis ossificans wäre ebenfalls an dieser Stelle einzuordnen.

Auf Grund einer zusammenfassenden Beurteilung kann festgestellt werden, daß ein klinisch manifester Heterozygotenstatus bei Frau O. wahrscheinlicher ist als eine Polymyositis. Es erscheint aber trotz intensiver differentialdiagnostischer Überlegungen nicht möglich, Christel O. eindeutig als Konduktorin der MD Typ Duchenne festzustellen.

Die Beratung von Frau O. bezüglich des Risikos für weitere Nachkommen, an DMD zu erkranken bzw. heterozygot zu sein, sonst von zentraler Bedeutung, muß nicht mehr durchgeführt werden, da Frau O. bereits einen gesunden Sohn hat und keine weiteren Kinder wünscht. Problematisch bleibt für sie allein die Frage nach der zu wählenden Therapie. Bis jetzt wird sie auf Grund der nach den hier angestellten Überlegungen weniger wahrscheinlichen Diagnose "Polymyositis" mit Corticoiden und Immunsuppressiva behandelt. Diese Medikamente haben beachtenswerte Nebenwirkungen. Da für eine Konduktorin der DMD ohnehin keine effektive Therapie zur Verfügung

steht, erscheint trotz der Bedenken wegen möglicher Nebenwirkungen der Medikamente die Fortführung der jetzigen Therapie sinnvoll, insbesondere deshalb, weil eine Polymyositis nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

D) Frieda (II 7)

Bei Frieda (II 7) bestanden - wie auch bei II 3 und II 6 - "rheumatische Beschwerden", die allerdings nur vorübergehend (im 47. Lebensjahr) auftraten. Da bis zu ihrem Tode 1972 keine Untersuchungen im Hinblick auf die Frage des Heterozygotenstatus bei ihr vorgenommen wurden und die fremdanamnestische Angabe "rheumatische Beschwerden" zu unspezifisch ist, kann Frieda (II 7) nicht als Konduktorin mit klinisch manifester Symptomatik bezeichnet werden. Da Christel O. nicht mit Sicherheit als Konduktorin festgestellt werden konnte, kann Frieda (II 7) auch nicht mit Hilfe der Informationen, die über ihre Töchter vorliegen, als Heterozygote identifiziert werden. (Als Mutter von zwei Konduktorinnen - nämlich Edith R. und Christel O. - wäre ihr Konduktorinnenstatus weitgehend sicher gewesen.) Es war außerdem - trotz Rücksprache mit Mitarbeitern des Institutes für Biomathematik der Universität Münster - kein rechnerischer Ansatz in Erfahrung zu bringen, der - ausgehend vom Konduktorinnenstatus einer Tochter (Frau R.) - eine Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit der Mutter (Frieda) für das X-chromosomal rezessive, letale Erb-leiden der MD Typ Duchenne ermöglicht hätte. Insgesamt ist also auf Grund der vorliegenden Information Frieda. (II 7) nicht als Konduktorin nachzuweisen.

3.4. Abschließende Bemerkungen

Die vorliegende Untersuchung über die Sippe O./R. zeigt, daß bei der genetischen Beratung im Falle einer MD Typ Duchenne im besonderen Maße die Notwendigkeit besteht, sich mit der Erfassung möglicher Konduktorinnen auseinanderzusetzen.

Die Erfassung von Konduktorinnen und ihre genetische Beratung ist zur Zeit die effektivste Möglichkeit, die Zahl der Erkrankungen an MD Typ Duchenne über eine durch die genetische Beratung veränderte Familienplanung in den betroffenen Familien (bzw. Sippen) herabzusetzen. Hierzu kann durch die vorliegende Untersuchung folgendes beigetragen werden:

A) Mit Hilfe der bislang in der Literatur beschriebenen Untersuchungsmethoden können nicht alle Konduktorinnen erfaßt werden. Dieses gilt auch für mögliche Heterozygote mit klinischer Symptomatik (z.B. Christel O., III 3). Gerade für diese Konduktorinnen muß der genetische Berater besonders sorgfältige differentialdiagnostische Überlegungen anstellen. Bei Auftreten einer Myopathie bei einem weiblichen Mitglied einer Sippe, in der die MD Typ Duchenne vorkommt, ist einerseits die Symptomatik einer klinisch manifesten Heterozygoten, andererseits sind weitere in dieser Arbeit erwähnte Muskel-erkrankungen zu berücksichtigen. Trotz sorgfältiger Differentialdiagnose findet man mögliche Heterozygote (z.B. Frau O.), bei denen nach Ausschöpfung aller praktisch bedeutsamen Untersuchungen zur Erfassung von Konduktorinnen ein klinisch manifester Heterozygotenstatus zwar infrage kommt, jedoch nicht bewiesen oder auch nur in hohem Maße wahrscheinlich gemacht werden kann. In diesen Fällen, wie es hier für den speziellen Fall der Frau O. versucht wurde, sollte eine auf die individuelle Situation bezogene Beratung erfolgen.

B) Wie aus den Untersuchungsergebnissen über Marena R. (IV 3) hervorgeht, kann sich für die Feststellung einer möglichen Konduktorin und deren Beratung die Notwendigkeit ergeben, Kontakte über einen längeren Zeitraum hin aufrechtzuerhalten. So besteht die Möglichkeit, Kontrolluntersuchungen (körperliche Untersuchung, CPK-Bestimmung) durchzuführen, die wegen des variablen Beginns der Symptomatik bei Konduktorinnen notwendig sind. Außerdem sind oft alternative Verhaltensmöglichkeiten bezüglich der Familienplanung gegeben (z.B. Verzicht auf ein Kind, Adoption, selektiver Abort, eigenes Kind bei Akzeptieren des entsprechenden Risikos). Ein bestehender Kontakt zum genetischen Berater ermöglicht eine flexible Anpassung der Beratung an die Wünsche der Konduktorin im Falle einer Änderung der Familienplanung (z.B. zunächst Verzicht auf eigene Kinder, später Wunsch nach eigenem Kind).

C) Die Feststellung von Konduktorinnen in den Generationen der Großeltern und Urgroßeltern des Propositus (z.B. II 3, II 6, II 7) ist trotz Beschreibung einer Symptomatik, die auf klinisch manifeste Konduktorinnen zutreffen könnte, oft nicht möglich. Ursachen sind:

- a) fehlende Information aus dem Stammbaum
- b) häufig fehlende und nicht mehr durchführbare Untersuchungen zur Erfassung von Konduktorinnen
- c) wegen der Variabilität der Symptomatik bei Heterozygoten Unmöglichkeit einer eindeutigen Zuordnung anamnestisch erfaßbarer Symptome.

III Zur psychologischen und sozialen Problematik der MD Typ Duchenne

1. Diskussionsstand in der Literatur

1.1. Literatur zu allgemeinen psychologischen und sozialen Problemen in der Humangenetik

Bisher liegt zum obengenannten Problemkomplex relativ wenig Fachliteratur vor. Außerdem haben die Autoren, welche die Thematik angegangen sind, fast ausschließlich Einzelprobleme unter bestimmten Fragestellungen untersucht. Sowohl soziale wie auch psychische Probleme der untersuchten Personen und Personenkreise wurden dabei angeschnitten, aber nicht weiter differenziert oder vergleichbar gemacht.

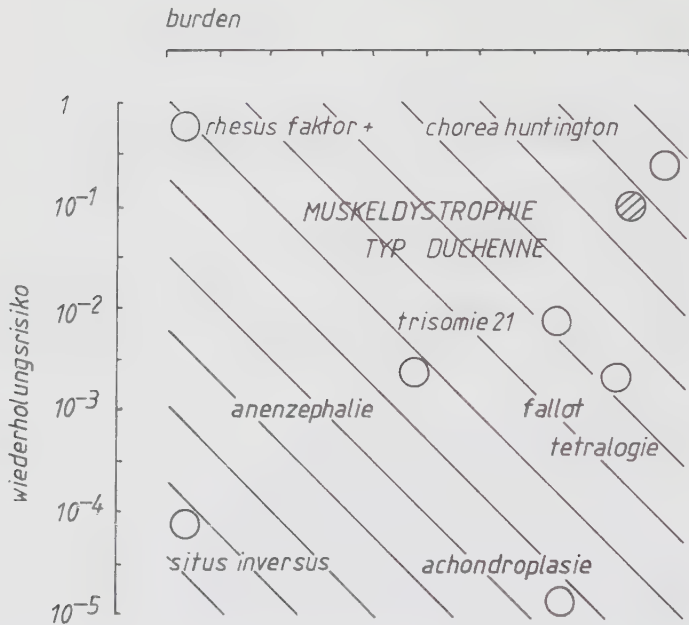
CARTER et al. (26) und EMERY et al. (53) haben sich z.B. in einer Nacherhebung die Frage gestellt, wie Eltern auf die genetische Beratung reagieren, d.h. wie sich die Beratung auf Familienplanung u.ä. auswirkt. HARE et al. (67) und TEW/LAWRENCE (148) untersuchten bei Familien mit verschiedenen Erbkrankheiten das Phänomen des Stresses. PEARN (122) legte eine Arbeit vor über die subjektiven Interpretationen des Risikos durch ratsuchende Personen. ROBINSON et al. (133) schließlich beschäftigten sich mit psychosozialen Problemen, die durch Amniocenteseuntersuchungen im Rahmen genetischer Beratungen an Familien herangetragen werden. Ein Ansatz, der dagegen als grundlegend für die Bearbeitung psychologischer und sozialer Probleme in der genetischen Beratung betrachtet werden könnte, sind die Überlegungen MURPHYs zum Begriff der Belastung (von MURPHY "burden" genannt).

1.2. MURPHYs Überlegungen zum Begriff "burden"

Da MURPHYs Ansatz in die folgenden Überlegungen dieser Arbeit eingeht, soll dieser genauer dargestellt werden: Unter "burden" versteht MURPHY "die gesamte Menge an Not, die durch ein betroffenes Kind erzeugt wird" (116) bzw. "die Gesamtheit an Schmerz, Verlust an Lebensqualität, finanzieller Einbuße, Verwirrung, Kinderlosigkeit und Schuldgefühlen" (117).

Einen ähnlichen Ansatz, den Begriff der Belastung darzustellen, legte TÜNTE (155) vor: "Vielleicht kann man darunter in erster Annäherung die Gesamtheit an Sorge, Not und Leid verstehen, die z.B. durch ein erbkrankes Kind in eine Familie getragen wird".

Weiterhin führte MURPHY den Begriff der "expected burden" ein (117). Darunter versteht er das Produkt aus dem Risiko, daß ein bestimmtes Ereignis eintritt. (hier: Erbkrankheit) und der "burden", welche im Falle des Eintritts dieses Ereignisses entsteht. Zur Illustration stellte MURPHY ein Diagramm vor, in dem in logarithmischer Einteilung das Wiederholungsrisiko einer Erbkrankheit gegen ihre "burden" aufgetragen ist. Entlang der Diagonalen liegen alle Punkte mit gleicher "expected burden". So sind auf dieser Basis verschiedene Erbkrankheiten miteinander vergleichbar, wobei MURPHY allerdings sagt, daß die Einheiten für "burden" noch sehr grob sind (115).



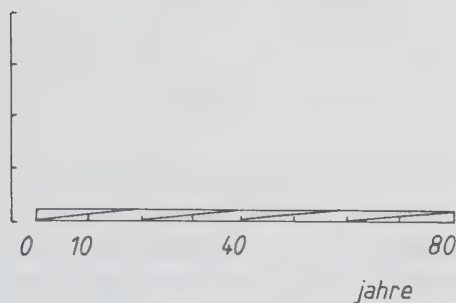
(Auswahl aus insgesamt 22 von MURPHY aufgeführten Erkrankungen)

Die Berechnung des Wiederholungsrisikos und die Schätzung der "burden" sind für MURPHY die für die Ermittlung der "expected burden" notwendigen Größen. Das Wiederholungsrisiko kann anhand von genetischen Modellen, empirischen Daten, Informationen über den Stammbaum etc. mit Hilfe von verschiedenen Theorien - z.B. der von BAYES (118)-errechnet werden. Hierauf im einzelnen einzugehen, würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen; im übrigen wird hierüber bereits in der Literatur ausführlich berichtet.

Probleme bietet dagegen die nähere Bestimmung des Begriffes "burden". Eine annähernde Vorstellung von der Größe und der Verteilung von "burden" geben die von MURPHY für verschiedene Krankheiten aufgestellten "Zeit-burden-Diagramme" (117). Die schraffierte Fläche unter den Kurven entspricht der "burden", deren Intensität (in noch sehr groben Einheiten) gegen die Zeit aufgetragen wird. Folgende Beispiele werden aufgeführt:

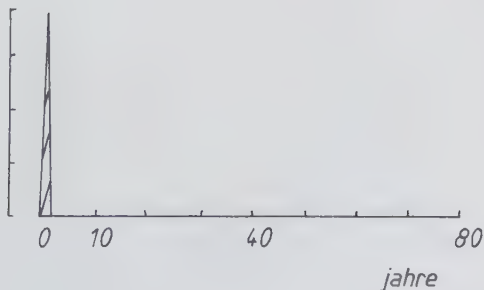
Beispiel A) lebenslang dauernde, harmlose Erkrankung (Pentosurie)

intensität



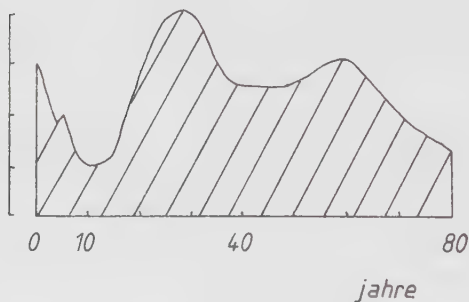
Beispiel B) schwere Erkrankung mit frühzeitigem, letalem Ausgang (Anecephalie)

intensität



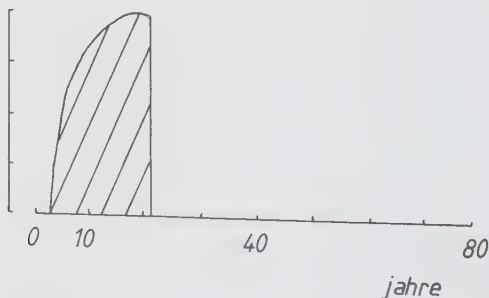
Beispiel C) lebenslang dauernde, schwere Erkrankung mit intensiver "burden" bei der Geburt, in der zweiten bis dritten Dekade und später, wenn neurologische und andere Komplikationen erscheinen (Achondroplasie)

intensität



Über die Muskeldystrophie Typ Duchenne liegen bisher - außer einem "Zeit-burden-Diagramm" von MURPHY (116), das unten aufgeführt wird - kaum entsprechende Informationen vor.

intensität



MURPHY selbst sagt: "Manchmal, wenn die Erkrankung sich im Uterus abspielt und bei der Geburt letal endet oder bei lebenslang dauernder trivialer Belastung, ist "burden" leicht zu bestimmen. Bei anderen Krankheiten aber sind überraschend wenig exakte Informationen verfügbar. Ein genauer Überblick über die Literatur zur metachromatischen Leukodystrophie, die MD Typ Duchenne und die Chorea Huntington enthüllt dieses," (116).

2. Entwicklung des Begriffes "Subjektiver Faktor"

2.1. Kritische Auseinandersetzung mit MURPHYs Ansatz

Wie erwähnt, hat MURPHY den Begriff "expected burden" eingeführt, um verschiedene Erbkrankheiten miteinander vergleichbar zu machen. Dazu müssen für die jeweilige Erkrankung zum einen das Wiederholungsrisiko und zum anderen die "burden" bestimmt werden. Das Wiederholungsrisiko ist in den meisten Fällen mit Hilfe von Stammbauminformationen, Eigenanamnese und klinischen Befunden, sowie unter Einbeziehung theoretischer Modelle wie das von BAYES (118) - relativ gut zu bestimmen. Die Bestimmung der "burden" macht dagegen mehr Schwierigkeiten. MURPHY versuchte mit seinen "Zeit-Intensitäts-Diagrammen" den Begriff "burden" für verschiedene Erbkrankheiten deutlicher zu machen, wobei allerdings der Begriff "Intensität" sehr wenig konkret bleibt.

Für die genetische Beratung ist daher MURPHYs Ansatz zwar wegweisend, jedoch noch zu allgemein gehalten, um eine konkrete Hilfe bei der Bestimmung der Belastung durch eine Erbkrankheit für den jeweils betroffenen Personenkreis zu sein. Der erste Schritt zur Erfassung der Belastung muß deshalb darin bestehen, diese durch bestimmbare Faktoren zu konkretisieren. Diese Faktoren werden im folgenden vorgestellt:

Der erste Faktor ist die Schwere der Erkrankung. Darunter sollen die Auswirkungen der Erbkrankheit auf den Organismus verstanden werden. Die Achondroplasie und die DMD bewirken z.B. erheblich stärkere physische Veränderungen als die Pentosurie und verursachen damit eine höhere Belastung des Individuums.

Der zweite Faktor betrifft die Art der Erkrankung, d.h. es soll berücksichtigt werden, ob die Krankheit überwiegend psychische oder physische Auswirkung hat. Nach Aussage von W.TÜNTE wird bei vergleichbarer Höhe des Risikos eine psychische Schädigung des Kindes von den Eltern als belastender gewertet als eine physische (154).

Ein dritter Faktor ist die Dauer der Erkrankung. Eine Erkrankung wie die Trisomie 21 hat über viele Jahre hin belastende Auswirkungen, während z.B. die Anenzephalie eine zwar hohe, jedoch - wegen des frühzeitigen letalen Ausgangs - sehr kurze Belastung bedeutet.

Der vierte Faktor beinhaltet die Therapiemöglichkeit der Erkrankung. Obwohl die Phenylketonurie eine Erbkrankheit mit erheblichen Auswirkungen auf den Organismus ist und über viele Jahre hin verläuft, kann durch eine frühzeitige diätetische Therapie die Belastung vermindert werden. Eine zunehmende Bedeutung hat für diesen Faktor die pränatale Diagnostik gewonnen; mit ihrer Hilfe kann bereits während der Schwangerschaft das Vorliegen bestimmter Erbkrankheiten festgestellt werden. Bei Nachweis einer Krankheit besteht dann die Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruches aus genetischer Indikation.

Die bisher aufgeführten Faktoren beschreiben die klinisch bedingte Belastung durch eine Erbkrankheit. Sie sollen unter dem Begriff 'Klinische Faktoren' zusammengefaßt werden.

2.2. Ableitung des subjektiven Faktors

Die Muskeldystrophie Typ Duchenne hat schwerwiegende physische Auswirkungen, dauert relativ lange, ist keiner Therapie zugänglich und endet letal. Da diese Krankheit immer stereotyp verläuft, sind die oben genannten klinischen Faktoren, welche in die Belastung eingehen, bei der DMD relativ konstant. Wie aber aus dem Fragenkatalog hervorgeht und später noch genauer ausgeführt wird, werden nicht nur der an DMD leidende Patient durch seine Krankheit belastet, sondern gleichfalls die Konduktorinnen und sogar der Vater des kranken Kindes, obwohl dieser die Anlage für DMD mit Sicherheit nicht hat.

Es muß daher - wie sich gerade an dem Beispiel der DMD zeigen läßt - ein weiterer Faktor eingeführt werden, der die Belastung durch eine Erbkrankheit erheblich mitbestimmt. Er soll als 'Subjektiver Faktor' bezeichnet werden. Dieser Faktor beschreibt den sozialen und psychischen Anteil der Belastung durch eine Erbkrankheit. Eine genaue Bestimmung dieser Belastungsgröße ist schwieriger als die Bestimmung der klinischen Faktoren. Beide Faktorengruppen und deren wechselseitige Beziehungen sind bei der genetischen Beratung zu berücksichtigen.

MURPHY hat in seinen Überlegungen zum Begriff "burden" subjektive Einflüsse zwar angedeutet, sie aber in die Zeit-burden-Diagramme nicht einbezogen. Da nun für die genetische Beratung, besonders bei der MD Typ Duchenne, die Berücksichtigung subjektiver Belastungen für eine effektive Beratung und Führung der betroffenen Personen unabdingbar ist, soll im folgenden eine genauere Bestimmung des subjektiven Faktors, d.h. der psychosozialen Belastung, vorgenommen werden.

2.3. Inhaltliche Definition des subjektiven Faktors

Der subjektive Faktor soll als variable Größe verstanden werden. Er kann in Abhängigkeit von der jeweiligen genetischen Erkrankung durch die Persönlichkeitsstruktur der betroffenen Personen und deren soziale Umgebung unterschiedliche Ausprägung erhalten. Zu seiner genaueren Beschreibung sollen deshalb Kriterien aufgestellt werden, zu denen allgemeine und spezielle Fragen für die vorliegende genetische Krankheit und für die jeweils davon betroffene Sippe entwickelt werden können (siehe Fragenkatalog). Diese Kriterien erlauben es dann, die zugehörigen Aussagen der Betroffenen entsprechend auszuwerten. Es soll unterschieden werden:

α) das Kriterium der individuellen psychischen Betroffenheit

Dieses beinhaltet die Auseinandersetzung des Einzelnen mit der Erbkrankheit auf der Basis seiner spezifischen Persönlichkeitsstruktur, evtl. verbunden mit einer Änderung seiner Persönlichkeitsstruktur im bzw. durch den Verlauf der Krankheit.

β) das Kriterium der Betroffenheit einer Person in bezug auf ihre Zugehörigkeit zu verschiedenen Gruppen.

Hierbei soll untergliedert werden in

- intrafamiliärer Bereich (Kleinfamilie, Großfamilie, Sippe)
- extrafamiliärer Bereich (Freundeskreis, Arbeitskollegen, Nachbarn, Ärzte, Behörden).

Dieses Kriterium erlangt dann besondere Bedeutung, wenn die Erkrankung für die Umwelt erkennbare Symptome zeigt und/oder sich die Außenkontakte der Betroffenen durch die Erkrankung ändern.

Mit Hilfe des subjektiven Faktors können spezielle Einzelinformationen zur sozialen und psychischen Lebenssituation ratsuchender Personen gewonnen werden. Damit wird eine differenziertere, auf die jeweils durch eine Erbkrankheit betroffenen Personen oder Personengruppen abstimmbare Beratung ermöglicht.

3. Eigene Beobachtung

3.1. Vorbemerkung

Zur Erfassung des subjektiven Faktors der Sippe O./R. wurde den dazugehörigen Personen ein für sie im Rahmen dieser Arbeit erstellter Fragenkatalog vorgelegt. Die Beantwortung der Fragen wurde während der Untersuchungen am 9.5.77 und 23.6.77 von dem genetischen Berater Herrn Professor Dr.med. TÜNTE protokolliert (+).

3.1.1. Kriterien für die Erstellung des Fragenkataloges

Die Fragen, die sich auf die psychische Belastung der einzelnen Personen beziehen, sollen unter der Überschrift "Individuelle Problematik" aufgeführt werden (vergleiche 2.3.). Die Belastung, welche die einzelnen Personen im Kontakt mit ihrer sozialen Umwelt erfahren, soll untergliedert werden in die Kategorien (vergleiche 2.3)

"Intrafamiliäre Problematik" und

"Extrafamiliäre Problematik"

Im folgenden sollen nun zunächst die Fragen zu den genannten Kategorien sowie die mitprotokollierten Antworten wiedergegeben werden.

3.2. Fragenkatalog zur Erfassung des subjektiven Faktors der Sippe O./R.

A) Individuelle Problematik

- a) Wie stark fühlen sich die Familienmitglieder in ihrem persönlichen Freiraum eingeschränkt?

(+) Anmerkung: Art und Inhalt des Kataloges machten es erforderlich, daß den Patienten die Fragen von einer Vertrauensperson, Herrn Professor Dr. med. TÜNTE, gestellt wurden.

Frau R. hat ihre Hobbies auf Dirks Erkrankung abgestimmt. Sie malt (Bauernmalerei), näht gerne und arbeitet im Garten. Um diesen Hobbies nachzugehen, kann sie zu Hause bleiben. Ihr Ehemann widmet sich ausschließlich seiner Familie, er kümmert sich insbesondere viel um seinen Sohn. Für seine Frau besorgt er die Materialien, welche sie für die Malerei benötigt.

Marena fühlte sich früher in ihrem Freiraum eingeschränkt. Sie "mußte immer zum Aufpassen (auf Dirk) gebeten" werden. Durch ihre Arbeit und ihren Freund kann sie jetzt wenig Zeit für ihren Bruder erübrigen.

- b) Welche Veränderungen in der Selbsteinschätzung sind bei den Konduktorinnen seit der Diagnosestellung bei Dirk R. eingetreten?

Als Frau R. ahnte, welche Bedeutung diese Krankheit für ihre Familie und sie persönlich haben würde, entwickelte sie Minderwertigkeitsgefühle ("Du kannst kein gesundes Kind kriegen"). Heute denkt sie: "Ich könnte jetzt ebenso gut ein krankes wie ein gesundes Kind bekommen". Ihr half die Bekanntschaft mit der Mutter eines Kindes, das ebenfalls an progressiver Muskeldystrophie erkrankt ist. Diese Frau äußerte ähnliche Empfindungen wie Frau R. selbst. Frau R. ist nachdenklicher geworden: "Man denkt über alles mehr nach, über das Leben". Sie hat sich jetzt auch damit abgefunden, auf vieles verzichten zu müssen. Sie fand, daß sie Dirk gegenüber zu viele Zugeständnisse mache, was nicht in dem Maße geschehen würde, wenn er gesund wäre ("Der Junge kann die Familie schon tyrannisieren" und "je mehr man nachgibt, desto mehr Tyrannei"). Sie will sich selbst auch nicht ganz aufgeben, denn "wir existieren ja auch noch". Mit der Zeit ist Frau R. selbstsicherer geworden. Sie hätte ihre frühere Scheu vor Menschen verloren und schäme sich in keiner Weise mehr.

Marena empfindet die Tatsache, daß sie möglicherweise heterozygot für diese Krankheit ist, als Belastung: "Es ist

eine Belastung, daß es überhaupt in der Familie ist".

Frau Christel O. hat Angst bei dem Gedanken an die Krankheit. Sie befürchtet vor allem, daß ihr Sohn möglicherweise noch erkranken könnte.

c) Wie hat sich die Einstellung von Frau R. zu ihrem kranken Kind entwickelt?

Frau R. sagte, daß sie - bei aller Liebe zu ihrem Kind - ab und zu Haßgefühle Dirk gegenüber empfinde. Häufiger fühle sie sich durch ihn tyrannisiert ("Der Junge kann einen tyrannisieren"). Andere Schwierigkeiten mit dem Knaben, z.B. "wenn der Stuhlgang nicht richtig funktionierte", machten sie "nervös".

d) Wie intensiv ist die individuelle tägliche Belastung durch das kranke Kind?

Von morgens bis nachmittags ist Dirk in der Schule. Wenn er zu Hause ist, "muß man alles für ihn machen". Da Dirk sich jetzt schon nicht mehr im Bett umdrehen kann, muß Frau R. nachts ein- bis zweimal aufstehen und ihm helfen. Sie kann also nicht "durchschlafen". Hinzu kommt die ständige seelische Belastung.

e) Besteht der Wunsch nach weiteren Kindern?

Herr und Frau R. möchten keine weiteren Kinder. Frau R. würde "etwas unternehmen", wenn sie "in anderen Umständen" wäre. Aber dann äußerte sie auch wieder: "Ich könnte jetzt ebensogut ein gesundes wie ein krankes Kind bekommen". Dabei erwähnte Frau R. ihre Bekannte, die Mutter eines Kindes mit progressiver Muskeldystrophie sei, und die noch ein gesundes Kind geboren habe. Bei ihrem Mann spiele auch die Aussage seiner im Haus wohnenden Mutter eine Rolle: "Wenn ihr noch ein Kind bekommt, muß ich raus".

Frau Christel O. will ebenfalls keine Kinder mehr. Wenn sie schwanger wäre, würde sie einen Abbruch beantragen.

f) Wie hat sich Dirks psychische Entwicklung gestaltet?

Dirk hatte früh Schwierigkeiten, beim Laufen mitzuhalten und fing an zu schreien, wenn er es nicht mehr schaffte. Er merkte bald, daß er anders war ("Die Leute gucken immer so"). Seine damaligen Spielkameraden begannen ihn zu hänseln (Sie riefen "du Doofer", wenn er beim Rennen nicht mitkam). Es gab Spannungen zwischen ihm und seiner Schwester, weil Marena öfter auf ihn aufpassen mußte. Er fühlte sich isoliert und tyrannisierte die Familie, um seinen Willen durchzusetzen. Heute ist er zufriedener, besonders in der Schule für Körperbehinderte fühlt er sich wohl.

g) Wie verlief Marenas psychische Entwicklung?

Marena war immer sehr sensibel, weinte leicht und stand 1975 in psychiatrischer Behandlung. Seit sie berufstätig ist und einen Freund hat, ist sie ausgeglichener. Sie war zunächst traurig, eventuell auf eigene Kinder verzichten zu müssen, aber nun will sie im Falle einer Heirat Kinder adoptieren.

h) Welche Einstellung hat Frau O. zu ihrer Erkrankung?

Frau O. gab an, ihr gehe es schlechter als früher. Zwar fühle sie sich zwischenzeitlich besser, aber insgesamt sei sie zunehmend kränker geworden. Die Krankheit mache ihr Angst. Angst habe sie auch vor einer eventuellen ähnlichen Erkrankung ihres Sohnes.

i) Bestehen Einschränkungen im Berufsleben?

Für Herrn R. und auch für Marena bestehen keinerlei Einschränkungen in ihrem Berufsleben. Frau R. kann nicht mehr arbeiten, sie vermißt ihren Beruf. Ihre Hobbies "lenken ab". Sie und auch ihr Mann empfinden es als Belastung, daß Frau R. kein Einkommen mehr hat.

Frau O. bezieht eine Erwerbsunfähigkeitsrente. Sie kann nicht mehr in ihrem Beruf als Friseurin arbeiten, denn sie

schaftt körperlich gerade noch ihren Haushalt.

j) Was ist den betroffenen Personen über Erbkrankheiten bekannt?

Frau R. erfuhr von Erbkrankheiten zum ersten Mal etwas aus einer Broschüre der Deutschen Gesellschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Muskelkrankheiten e.V. Davon, daß in Münster ein humangenetisches Institut existiert, in dem Erbberatung durchgeführt wird, erfuhr sie von ihrer Schwester. Sie äußerte, daß in früheren Generationen in der Familie "etwas gewesen sein mußte", vor allem "nervliche" Krankheiten. Über die Muskeldystrophie Typ Duchenne wußte sie, daß "etwas mit den Chromosomen nicht in Ordnung sei".

B) Intrafamiliäre Problematik

a) Wie war das Familienleben vor der Diagnosestellung?

Frau R. hatte den Beruf einer Bauzeichnerin erlernt. Sie wollte ursprünglich nach ihrer Heirat 1958, auch wenn sie Kinder haben würde, im Beruf bleiben; sie war der Meinung, die Arbeit im Haushalt würde sie nicht ausfüllen. Vor Dirks Geburt hatte die Familie R. einen Neubau geplant, der in Eigenarbeit erstellt werden sollte. Frau R. und ihr Mann hatten vor der Geburt ihrer Kinder keine Vorstellung über die Zahl der gewünschten Kinder, viele sollten es nicht werden.

b) Wie wurden die ersten Stadien der Krankheit erlebt?

Als sich bei Dirk erste Symptome zeigten, war vor allem Frau R. mißtrauisch. Sie lief von Arzt zu Arzt, denn sie "wollte wissen, was los ist". Nach Dirks Untersuchung im Krankenhaus und Mitteilung der Diagnose waren Herr und Frau R. sehr betroffen (obwohl der Arzt wenig gesagt hat), denn, daß "es so schlimm kommen würde, hatten wir beide nicht gedacht". Beide Ehepartner haben in dieser Zeit "oft abends

im Bett geweint". Später machte Frau R. sich Vorwürfe, sie habe ihren Sohn nicht richtig ernährt, ihm "zu wenig Eiweiß zukommen lassen".

c) Was hat sich zunächst und später im Familienleben geändert?

Zunächst war die Familie R. so deprimiert, daß der geplante Neubau nicht mehr in Angriff genommen werden sollte. Dann wurde das Haus doch noch gebaut, wobei Herr R. bereits daran dachte, daß Dirk später einmal einen Rollstuhl benötigen würde. Deswegen legte er die Plattenwege vor dem Haus gleich breit genug an. Frau R. empfand es beim Hausbau als unangenehm, wegen Dirk nicht in der Lage zu sein, den Bekannten, die halfen, und den Handwerkern Kaffee etc. bringen zu können. Sie mußte das Kind immer mitnehmen, wenn sie das Haus verließ, was sie sehr in ihrem Aktionsradius einschränkte. Die Familie R. konnte damals ihren Hobbies - vor allem Spaziergehen - nicht mehr so nachgehen wie bisher; sie hatten immer wieder Schuldgefühle, wenn sie den Jungen nicht mitnahmen ("Er müßte eigentlich dabei sein"). Frau R. konnte zudem nachts schlecht schlafen, war oft "kribbelig" und gereizt. Sie sagte, daß sie den Gedanken, "einen Sohn mit Rollstuhl" zu haben, häufig zu verdrängen suchte. 1972 zog die Familie R. in den Neubau. Dort fühlten sie sich wohl. Dirk besucht jetzt ganztags eine Schule für Körperbehinderte. Dort bleibt er sehr gerne, auch seine Eltern sind mit der Schule zufrieden. Während Dirks Abwesenheit erledigt Frau R. alles Notwendige; sobald Dirk zu Hause ist, "muß man alles für ihn machen". Heute geht das Ehepaar R. auch schon wieder einmal zum Tanzen, ohne Dirk gegenüber Schuldgefühle zu haben.

d) Wie wird die Entwicklung des Kindes gesehen?

Frau R. äußerte: "Dirk kommt in der Schule gut zurecht und hat dort auch Spielkameraden." Er hat sich nach Ansicht seiner Mutter nicht zurückgezogen. Im Augenblick ist er mit

einem spastisch gelähmten Jungen befreundet, mit dem er gerne spielt. Er kann sich zu Hause alleine lange beschäftigen, z.B. mit einem Puzzle. Er leidet aber - so seine Eltern - unter gewissen Komplexen und Mangel an Selbstbewusstsein. Er wird auch schnell "kribbelig", z.B. wenn er seine Schuhe nicht erreichen kann und schreit dann.

e) Wie soll Dirk erzogen werden?

Anfangs wurde er nach Ansicht seiner Eltern zu sehr verwöhnt. Herr R. gab dabei leichter nach als seine Frau, die auch ihre eigenen Interessen gewahrt sehen wollte. Als Dirk später begann, die Familie zu tyrannisieren, wurde er mehr eingeschränkt ("Das Kind muß gewisse Regeln einhalten, sonst tanzt er uns auf dem Kopf herum" und "man muß sich mit dem Kind ja auch anderswo sehen lassen können"). Dirks Erkrankung hat die Eltern ihrer Meinung nach nicht veranlaßt, ihren Erziehungsstil zu ändern.

f) Wie ist das eheliche Zusammenleben von Herrn und Frau R.?

Frau R. gab an, durch das kranke Kind sei ihre Ehe gefestigt, sie könne aber auch verstehen, wenn dieses bei anderen nicht so wäre. Über die weitere Problematik ihres Ehelebens, speziell der sexuellen Aspekte, machten beide kaum Aussagen. Frau R. war zur Sterilisation geraten worden. Sie steht dieser "Operation" ablehnend gegenüber. Sie sei noch nie operiert worden. Sie könne auch die Pille nicht vertragen. Sie wäre aber im Prinzip nicht gegen eine Form der Kontrazeption.

g) Welche Bedeutung hat die Erkrankung für das Rollenverständnis der Ehepartner?

Nach Frau R. besorgt ihr Mann den Einkauf, er wäscht auch ab und zu ab, sie selbst bleibt zu Hause und übernimmt den Hausputz.

h) Sind durch Dirks Erkrankung materielle Probleme entstanden?

Stärkere wirtschaftliche Belastungen entstanden nicht, abgesehen davon, daß Frau R. nicht mehr erwerbstätig sein kann. Größere Ausgaben (z.B. Krankenhauskosten, Rollstuhl) werden von der Krankenkasse bezahlt.

i) Wie hat sich die Ehe der Christel O. entwickelt?

Von Frau R. war zu erfahren, der Mann der Frau O. habe viel getrunken; Frau O. mußte sich immer "viel von ihm sagen lassen". Zum endgültigen Entschluß, sich scheiden zu lassen, hätten aber auch ihre krankheitsbedingten Probleme beigetragen. Frau O. lebt heute mit ihrem Sohn zusammen.

j) Welche Reaktionen zeigten die Verwandten auf Dirks Erkrankung?

Nach Dirks Geburt war Herr O. "übereifrig" und besuchte die Familie R. häufig. Nach Bekanntwerden der Diagnose ließen die Besuche und der Eifer immer mehr nach, später mußte man ihn schon zu einem Besuch bitten, wenn man ihn wiedersehen wollte. Frau O. äußerte: "Bloß nicht, daß es in der Familie liegt". Die Verwandten des Herrn R. wollen sich laut Frau R. "von allem fernhalten, was mit der Erkrankung zu tun hat".

C) Extrafamiliäre Problematik

a) Wie gestalten sich die Beziehungen der Familie R. zur Umwelt?

Frau R. sprach davon, daß sie doch relativ zurückgezogen leben würden. Sie fühlte sich und ihre Familie isoliert ("Es gab Zeiten, wo man isoliert gelebt hat"). Einmal hätte sie auch die Kollegen ihres Mannes eingeladen. Das Verhalten der Nachbarn wurde fast schon als quälend empfunden: "Umwelt kann grausam sein". Die Hauswirtin meinte, "sie hätten früher wohl nicht anständig gelebt, deshalb wäre nun diese Krankheit in der Familie". Von anderen Nachbarn hörte Frau R.: "Wenn das mein Kind wäre, würde ich es sofort in ein Heim geben". Wieder andere äußerten die Vermutung, Familie

R. sei für Dirks Erkrankung finanziell entschädigt worden und hätte mit diesem Geld ihr Haus bauen können. Die meisten Nachbarn hätten sich bald zurückgezogen, als Dirks Krankheit bekannt wurde. Heute steht Frau R. auf dem Standpunkt: "Man muß sich ein dickes Fell zulegen".

b) Welche Erfahrungen sind im Rahmen der medizinischen Versorgung gemacht worden?

Den verschiedenen konsultierten Ärzten gegenüber war Frau R., solange die Diagnose noch unklar war, mißtrauisch. Sie hat sich damals "sehr über die Ärzte geärgert". Sie selbst war der Meinung, daß "es bei Dirk am Becken liege". Die Diagnose wurde schließlich vom Arzt mit wenig zusätzlichen Informationen mitgeteilt. Im nachhinein wurde diese Zurückhaltung des Arztes von Frau R. aber als angenehm empfunden ("... war es doch wohl gut, daß die Ärzte zunächst nicht alles gesagt haben"). Herr und Frau R. wollten "der Sache auf den Grund" gehen und wissen, "was los ist".

Von Frau O. war nur zu erfahren, daß sie jede Untersuchung an ihrem Sohn im Zusammenhang mit der DMD ablehnte.

c) Entstanden Schwierigkeiten mit amtlichen Stellen?

Das Verhalten der Krankenkasse nannten Herr und Frau R. "vernünftig". Sehr verärgert waren beide über die Bemerkung eines Finanzbeamten, der bei Antragstellung auf Befreiung von der Kfz.-Steuer wegen Dirks Behinderung äußerte: "Seien Sie still, Sie wollten das Kind ja nur als Mittel zum Zweck haben". Frau R. gab an, sie sei bei Ämterbesuchen sehr hartnäckig ("... ich lasse mich nicht so leicht abhängen").

4. Diskussion

4.1. Vorbemerkung

Bezugnehmend auf die unter Punkt 2.3. angegebenen Kriterien des subjektiven Faktors und damit auch auf die unter Punkt 3.1.1. aufgeführten Kriterien für die Erstellung des Fragenkataloges soll im folgenden die soziale und psychische Belastung der Sippe O./R. durch die DMD dargestellt werden. Zunächst wird die individuelle psychische Belastung der besonders und unmittelbar betroffenen Personen diskutiert. Dazu werden entsprechende Aussagen zum Fragenkatalog von Dirk R., Herrn und Frau R., Marena R. sowie Frau I. interpretierend dargestellt.

Danach folgt die Diskussion der Belastung im intrafamiliären und anschließend extrafamiliären Bereich (+).

4.2. Die Belastung durch den subjektiven Faktor in der Sippe O./R.

A) Zur individuellen psychischen Belastung der besonders betroffenen Personen der Sippe O./R.

a) Dirk R.

Dirks individuelle psychische Belastung wurde seit Beginn der Erkrankung durch die zunehmende Leistungsminderung bestimmt, die gerade zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme mit anderen Kindern (im Alter von 3 bis 4 Jahren) deutlich wurde. Durch Spielkameraden und auch durch das Verhalten von Erwachsenen wird ihm frühzeitig seine Andersartigkeit bewußt. Wegen seiner mangelnden Konkurrenzfähigkeit reagierte Dirk mit einem Rückzug aus der Welt seiner Spielkameraden und mit - wie seine Eltern es ausdrücken - "mangelndem Selbstbewußtsein" und "Komplexen". In einer Umgebung, in der er akzeptiert wird (in der Behindertenschule), fühlt er sich dagegen wohl. Wegen seiner Isolation neigt Dirk zu verstärkter Inanspruchnahme der übrigen Familienmitglieder,

(+) Anmerkung: Es werden sich bei einigen Aussagen Überschneidungen ergeben, da eine strenge Trennung der obg. Bereiche inhaltlich nicht immer einzuhalten ist.

z.T. in stark egozentrischer Weise. Die Belastung besteht also einerseits in seiner Erfahrung, daß er körperlich nicht mit gesunden Gleichaltrigen mithalten kann, andererseits darin, daß er mit zunehmender Entwicklung der eigenen Persönlichkeit immer abhängiger von anderen Personen und von Hilfsmitteln (z.B. Rollstuhl) wird.

b) Frau R.

Über die individuelle psychische Belastung der Frau R. liegen die meisten Informationen vor, da sie mehr als die anderen Mitglieder der Sippe bereit war, sich zu den entsprechenden Fragen zu äußern. Sie hat sich intensiv mit den durch Dirks Krankheit aufgetretenen Problemen auseinandergesetzt. Als bei Dirk die ersten Symptome sichtbar wurden, schwankte sie zwischen Angst und Hoffnung. Nach Mitteilung der Diagnose war sie sehr betroffen. "Daß es so schlimm kommen würde", hatte sie nicht erwartet. Ihr fehlte zunächst der Mut, gemeinsam mit ihrem Mann ihre Pläne (Heisepa), in die Tat umzusetzen. Besonders belastete sie das Bewußtsein, Konkurrentin der Erkrankung ihres Sohnes zu sein. Sie litt an Komplexen und Schuldgefühlen ("Du kannst kein gesundes Kind kriegen", - "ihre Chromosomen waren es, die defekt waren"). Sie fühlte sich nicht mehr als vollwertige Frau.

Eine weitere Belastung der Frau R. ist der erheblich höhere Arbeitsaufwand bei der Versorgung von Dirk. Sie mußte auf die Ausübung ihres Berufes verzichten und ihre Hobbies darauf ausrichten, daß sie das Haus nicht verlassen konnte. Inzwischen muß sie auch nachts aufstehen und Dirk beim Umdrehen im Bett helfen. Bei alledem fühlte sich Frau R. öfter von Dirk tyrannisiert, sie stellte hin und wieder sogar Haßgefühle gegenüber ihrem Sohn fest. Das führte zu weiteren Schuldgefühlen.

Weiterhin litt Frau R. sehr unter ihrer Isolation.

HARE et al. (67) berichteten in diesem Zusammenhang, daß

Mütter mit Spina-bifida-Kindern gerne mit Leuten gesprochen hätten, die vor ähnlichen Problemen standen. Über den auf Bl.63 erwähnten Verein lernte Frau R. später eine Frau mit einem an DMD erkrankten Kind kennen. Die Gespräche mit dieser Frau empfand sie als Erleichterung. Da diese Frau aber ein weiteres gesundes Kind bekam, führte der Kontakt auch zu einer neuen Belastung, denn Frau R. hätte gern noch ein Kind gehabt; aus Angst vor einem weiteren kranken Kind hatte sie aber verzichtet.

Mit fortschreitender Erkrankung Dirks kam es bei Frau R. zu einer Persönlichkeitsänderung. Sie ist inzwischen sicherer und selbstbewußter geworden:

- Dirk gegenüber: "Wir existieren ja auch noch"
- Behörden gegenüber: "Man muß eben frech werden"
- anderen Leuten gegenüber: "Man muß sich ein dickes Fell zulegen".

Mit der Tatsache ihrer Heterozygotie hat sie sich inzwischen abgefunden. Ihre Schuldgefühle und Komplexe sind nicht mehr so belastend wie früher.

c) Herr R.

Herr R. erscheint als ruhiger, zurückgezogener Mensch, der wenig über seine Privatsphäre äußert. Er hat außerhalb der Familie wenig Kontakte und keine Hobbies. Dirk gegenüber ist er überaus fürsorglich. Obwohl er oder gerade weil er so wenig äußert, ist anzunehmen, daß er durch die Krankheit seines Sohnes stark belastet ist. Frau R.: Sie hätten "viel zusammen geweint". Im Gegensatz zu Frau R., die sich intensiv mit der Belastung durch die Erbkrankheit auseinandersetzt und dabei eine Änderung ihrer Persönlichkeit erfuhr, scheint Herr R. Gedanken an die DMD eher zu verdrängen und seine psychische Belastung durch intensive Fürsorge zu kompensieren.

d) Marena

Für Marena begann die individuelle psychische Belastung bald

nach der Manifestation der Erkrankung des Bruders. Weil sie oft auf ihn aufpassen mußte, fühlte sie sich erheblich eingeschränkt. Zudem glaubte sie sich Dirks wegen von ihren Eltern vernachlässigt. Dieses und ihre psychische Labilität waren wahrscheinlich mit eine auslösende Ursache für ihre vorübergehende psychiatrische Behandlung. Durch die Lösung vom Elternhaus mit Beginn ihres Berufes und dem Aufbau einer Beziehung zu einem jungen Mann stabilisierte sich ihre Persönlichkeit zusehends. Bis zum Zeitpunkt der Befragung war Marena durch ihren möglichen Konduktorinnenstatus wenig belastet - insbesondere nicht in dem gleichen Maße wie ihre Mutter - obwohl ihr die diesbezügliche Bedeutung bewußt ist. ("Es ist eine Belastung, daß es überhaupt in der Familie ist".) Sie hat mit ihrem Freund auch schon eine entsprechende Entscheidung getroffen: Sie wollen nach ihrer Hochzeit Kinder adoptieren. Das könnte sich ändern, falls sie sich doch noch eigene Nachkommen wünschen sollte. In diesem Fall müßte eine weitergehende genetische Beratung erfolgen.

e) Christel O.

Das Vorkommen der MD Typ Duchenne in der näheren Verwandtschaft und der mögliche Zusammenhang mit ihrer eigenen Erkrankung belasten Frau O. in mehrfacher Hinsicht. Zunächst befürchtete sie, Konduktorin für die DMD zu sein und damit evtl. das kranke Gen an ihren Sohn weitergegeben zu haben. Obwohl ihr Sohn jetzt sicher nicht mehr erkranken wird (er ist ca. 18 Jahre alt), belastet diese Vorstellung Frau O. immer noch. Durch eine genetische Beratung wäre es wahrscheinlich möglich, diese Ängste zu beseitigen. Die Möglichkeit, daß die Symptome ihrer Myopathie auf eine Heterozygotie bei DMD zurückgeführt werden könnten, weist sie von sich ("bloß nicht, daß es in der Familie liegt"). Trotz dieser Verdrängung will sie auf keinen Fall mehr ein weiteres Kind (sie ist ca. 40 Jahre alt) und würde in einem solchen Fall eine Schwangerschaftsunterbrechung

anstreben. Auch für ihre Ehe, die wohl krisenreich war, mögen ihre Erkrankung und ihre Ängste bezüglich der MD Typ Duchenne eine Belastung und einer der Gründe für ihre Scheidung gewesen sein. Hier hätte eine Information über die Bedeutung der DMD verbunden mit einer Eheberatung evtl. eine Hilfe für das Ehepaar O. bedeutet.

B) Zur Belastung der besonders betroffenen Personen als Angehörige verschiedener sozialer Gruppen

a) Intrafamiliärer Bereich

Familie R.

Die Ehe von Herrn und Frau R. war anscheinend vor Dirks Geburt ohne bedeutende Konflikte. Als ihnen die Bedeutung von Dirks Erkrankung bewußt wurde, belastete dieses ihre Beziehung zueinander erheblich. In der Folgezeit kam es dennoch nicht zu Konflikten zwischen den Ehepartnern, sondern eher noch zu einer Festigung ihrer Beziehung. Über gleiche Beobachtungen berichten auch HARE et al.(67) bei Ehepartnern mit an Spina bifida erkrankten Kindern. Weitere Auskünfte zu ehelichen Problemen - insbesondere zu den Auswirkungen auf ihr Sexualverhalten - gaben Herr und Frau R. nicht. Dabei wurde der Eindruck gewonnen, daß Frau R. evtl. bereit gewesen wäre, dieses Problem zu erörtern, daß aber Herr R. in seiner Zurückhaltung den bestimmenden Einfluß ausübte. Über die in diesem Zusammenhang sehr wichtige Frage nach der angewandten Methode der Kontrazeption war nur zu erfahren, daß Frau R. keine Ovulationshemmer verträgt und eine Sterilisation ablehnt, aus Angst vor einer "Operation". Allerdings will sie keinesfalls mehr Kinder und "würde etwas unternehmen, wenn sie in anderen Umständen wäre". Für Frau R., die als Konduktorin festgestellt wurde (+) und keine Kinder mehr wünscht, wäre allerdings eine Sterilisation der sicherste

(+) Anmerkung: siehe 1. Teil dieser Arbeit

Weg zur Vermeidung einer unerwünschten Schwangerschaft. Das Ansprechen dieser Problematik und eine ausführliche Beratung hierüber erscheint auf Grund der mit Hilfe des Fragenkataloges gewonnenen Informationen eine wichtige Aufgabe einer weiteren genetischen Beratung der Frau R..

Die Belastung durch die in den ersten Jahren nach dem Beginn der Erkrankung Dirks bestehende Einschränkung für Herrn und Frau R., gemeinsam etwas unternehmen zu können (z.B. Theaterbesuche), ist im Laufe der Zeit geringer geworden. Jetzt können beide ab und zu, ohne Schuldgefühle Dirk gegenüber, abends zum Tanzen gehen und Dirk für diese Zeit zu Hause lassen. Mit der im Rahmen seiner Krankheit zunehmenden Abhängigkeit Dirks von anderen Personen und der Tatsache, daß Marena wahrscheinlich in absehbarer Zeit nicht mehr zu Hause wohnen wird, dürften die Möglichkeiten zu gemeinsamen Unternehmungen von Herrn und Frau R. wieder stärker eingeschränkt werden.

Dirks Erkrankung belastet nicht nur die Beziehungen der Eheleute R. zueinander, sondern auch die Beziehungen der Eltern zu ihrem Sohn. Beide Eltern haben sich auf seine besondere Situation eingestellt. Herr R. zeigt dabei eine vorausschauende Fürsorge, indem er z.B. vor dem Haus breitere Plattenwege anlegte, damit Dirk später mit dem Rollstuhl größere Bewegungsfreiheit hat. Er kommt meist als erstes Familienmitglied Dirk zur Hilfe, wenn dieser - bedingt durch die fortschreitende Muskeldystrophie - sich in irgendeiner Situation nicht mehr aus eigener Kraft helfen kann. Frau R. stellte ihre gesamte Lebensweise auf die Bedürfnisse ihres Sohnes ein: sie gab ihren Beruf auf, blieb zu Hause, um Dirk nicht allein zu lassen und entwickelte Interessen, denen sie zu Hause nachgehen konnte (z.B. Bauernmalerei).

Dirk machte die Erfahrung, daß seine Wünsche und Bedürfnisse Vorrang vor denjenigen seiner Eltern und auch Marenas hatten. So lernte er nicht, zugunsten anderer sich

einschränken zu müssen. Mehrfach äußerte deshalb Frau R., ihr Sohn neige dazu, die Familie zu "tyrannisieren"; jetzt gäben sie ihm aber weniger häufig nach als früher ("Wir existieren ja auch noch").

Auch bezüglich der schulischen Erziehung Dirks gingen seine Eltern auf seine Sondersituation ein, sie schickten ihn in eine Körperbehindertenschule. Dort fühlt sich Dirk sehr wohl und pflegt auch Kontakte zu anderen Kindern. Auf Grund der frustrierenden Erlebnisse zu Beginn seiner Erkrankung beim Kontakt mit gesunden Kindern ist eine solche schulische Erziehung für Dirk günstig, zumal herkömmliche Schulen für behinderte Kinder meist nicht entsprechend eingerichtet sind. Bestehen bleibt aber das Problem einer nicht gesellschaftsintegrierenden Erziehung.

Abschließend zu diesem Abschnitt soll auf die Bedeutung der Erkrankung Dirks für die Beziehung zu seiner Schwester hingewiesen werden (+). Nicht nur für Marena, sondern auch für Dirk war diese Beziehung belastend, weil er ständig ein gesundes Geschwister vor Augen hatte. Die Spannungen zwischen Dirk und Marena verminderten sich zu dem Zeitpunkt, als sich Marena von ihrem Elternhaus zu lösen begann (Beruf, Freund) und damit die Kontakte zueinander nachließen.

Über vermehrte Spannungen zwischen gesunden und kranken Geschwistern berichtete auch BOON (20) bei Familien, in denen Kinder mit Fallot'scher Tetralogie aufwachsen.

Familie O.

Frau O. wurde schon vor einiger Zeit geschieden. Wichtigste Anlässe zur Scheidung waren die häufigen Zwistigkeiten zwischen den Ehepartnern, der angeblich häufige Alkoholkonsum des Herrn O. und nicht zuletzt die Erkrankung der Frau O.. Welche Bedeutung die Myopathie der Christel

(+) siehe hierzu auch Punkt 4.2. Ad

O. für die Belastung im Vergleich zu anderen Belastungen in ihrer Ehe hatte, ist schwer abzuschätzen, da auch sonst wenig Informatives über die Ehe der Familie O. vorliegt. Die Beziehung der Christel O. zu ihrem Sohn wird insbesondere beeinflusst durch ihre Angst vor einem evtl. Auftreten einer MD Typ Duchenne bei ihm (+).

Sippe O./R.

Inwieweit außer den Familien R. und O. noch andere Mitglieder der Sippe durch das Auftreten der MD Typ Duchenne in der Familie R. belastet werden, läßt sich aus den vorliegenden Informationen nicht sagen. Es gibt jedoch Anhaltspunkte für zusätzliche Belastungen der Familie R. durch das Verhalten der übrigen Sippenmitglieder. Auf Grund der Tatsache, daß die Familie R. kaum Kontakte zu Verwandten hat und nicht bekannt ist, daß die übrigen Mitglieder der Sippe sich in irgendeiner Weise hilfreich gezeigt haben, ist zu vermuten, daß die Familie R. wegen Dirks Erkrankung von den Verwandten gemieden wird. Beispielsweise zog sich der Schwager der Frau R. (Herr O.), der zunächst besonderes Interesse an Dirk gezeigt hatte und häufiger zu Besuch gekommen war, nach dem Bekanntwerden der Ursache von Dirks Erkrankung immer mehr zurück, zuletzt mußte er "zu einem Besuch gebeten werden".

Die Angehörigen des Herrn R. wollten sich ebenfalls "von allem fernhalten, was mit der Krankheit zu tun hat".

Aus den oben erwähnten Reaktionen der übrigen Mitglieder der Sippe O./R. läßt sich erkennen, daß ein wenig differenziertes Bild über genetische Erkrankungen im allgemeinen und die DMD im besonderen vorliegt. Durch entsprechende Information der gesamten Sippe hätte der Abbruch sozialer Kontakte evtl. verhindert werden können bzw. könnten Kontakte neu aufgenommen werden.

(+) siehe hierzu Punkt 4.2. Ae

b) Extrafamiliärer Bereich

HARE et al. (67) haben in ihrer Untersuchung über Familien, in denen Kinder mit Spina bifida leben, festgestellt, daß Verwandte und Nachbarn selten gedankenlose Bemerkungen machten und meist sehr hilfreich gewesen sind. Für die Familie R. kann diese Aussage in keiner Weise als zutreffend bezeichnet werden. Wie sich nahe Familienangehörige (z.B. der Schwager der Frau R.) verhalten haben, ist bereits im Abschnitt "Intrafamiliäre Problematik" dargestellt worden. Die Nachbarn und andere zum Teil auch unbekannte Personen zeigten sich der Familie R. gegenüber extrem gedankenlos. Bemerkungen der ehemaligen Hauswirtin ("sie hätten früher wohl nicht anständig gelebt") oder von Nachbarn ("Wenn das mein Kind wäre, würde ich es sofort in ein Heim geben") belegen dieses. Sachbearbeiter in Behörden hatten sich ebenfalls unangebracht geäußert. Herr R. wurde z.B. verdächtigt, die Behinderung seines Sohnes für steuerliche Erleichterungen ausnutzen zu wollen. Freunde und Arbeitskollegen zogen sich von der ohnehin nicht besonders kontaktfreudigen Familie zurück. So wurde sie mehr und mehr isoliert. Einer der Gründe für die Isolation könnte die Angst der Eltern sein, sich mit ihrem behinderten Kind in der Öffentlichkeit sehen zu lassen oder auf Dirks Behinderung immer wieder angesprochen zu werden.

Der für die Familie R. so wichtige Kontakt zum medizinischen Bereich war gleichfalls anfangs nicht optimal, weil die behandelnden Ärzte zunächst wenig über Dirks Erkrankung äußerten. Ihre Aussagen enthielten außerdem nur wenig genetische Informationen, was nach TAYLOR/MERRILL (147) relativ häufig der Fall ist. Dadurch empfand Frau R. den sie beratenden Ärzten gegenüber zunächst Mißtrauen und Ärger ("sie habe sich sehr über die Ärzte geärgert"). Günstiger wäre es in jedem Falle gewesen, bald nach der Diagnosestellung einen humangenetischen Berater hinzuzuziehen und so eine unsystematische und mit relativ wenig genetischer Information versehene Aufklärung zu vermeiden und damit die diesbezügliche

Belastung zu vermindern.

4.3. Abschließende Bemerkungen

Der hier vorliegende Fragenkatalog und seine interpretierende Auswertung zeigen, welchen bedeutenden Einfluß der subjektive Faktor auf die Höhe der Belastung durch eine Erbkrankheit hat, hier am Beispiel der DMD dargestellt. Außerdem konnte eine jeweils unterschiedliche Ausprägung des subjektiven Faktors für die betroffenen Personen bzw. Personengruppen demonstriert werden. Ferner ließ sich feststellen, daß die Belastung nicht zu jeder Zeit gleich ausgeprägt ist. Es wurde auch deutlich, daß der subjektive Faktor keine GröÙe ist, die sich zahlenmäßig erfassen läßt, d.h. man kann anscheinend kein Maßsystem angeben, welches ermöglicht, anhand von Zahlenwerten die Belastung durch den subjektiven Faktor für verschiedene Personen vergleichbar zu machen. Es ist jedoch durchaus möglich, mit Hilfe eines Fragenkataloges die Belastung durch den subjektiven Faktor beschreibend so darzustellen, daß hierauf aufbauend verwertbare Schlüsse für die praktische genetische Beratung gezogen werden können.

Unabdingbar ist in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit, mit der hier vorgestellten Methode der Erfassung des subjektiven Faktors mit Hilfe eines Fragenkataloges weitere Erfahrungen zu sammeln, d.h. es müssen noch andere Sippen, in denen die MD Typ Duchenne aufgetreten ist, mit dieser Methode untersucht werden. Auch andere Erbkrankheiten, die ebenfalls zu einer Belastung führen, können bezüglich des subjektiven Faktors mit der hier vorgestellten Methode untersucht werden. Von erheblicher Bedeutung für die optimale Gestaltung des Fragenkataloges ist in diesem Zusammenhang die Mitarbeit von Soziologen und Psychologen.

Es wäre zu wünschen, durch entsprechende Arbeiten den hier vorgelegten Katalog dahingehend zu modifizieren und weiter auszuarbeiten, daß später die Möglichkeit besteht, für jede Erbkrankheit einen spezifischen und für die jeweilige Sippe

modifizierbaren Fragenkatalog zur Verfügung zu haben. Es ist sicher nicht möglich, Spezifika des subjektiven Faktors für die MD Typ Duchenne auf der Grundlage der Untersuchung einer einzigen Sippe definitiv festlegen zu können, auf einige Schwerpunkte der bei der DMD auftretenden Belastung durch den subjektiven Faktor soll aber doch hingewiesen werden. Besondere Bedeutung hat die Belastung für die betroffenen Frauen durch ihren Konduktorinnenstatus (Frau R., Frau O., Marena R.). Für das Ausmaß der Belastung ist in diesem Zusammenhang wichtig, ob die Konduktorin Mutter eines kranken Kindes ist, ob sie klinische Symptome als Ausdruck der Heterozygotie zeigt, oder ob ihr Konduktorinnenstatus anhand verschiedener Untersuchungen nur wahrscheinlich gemacht werden konnte (z.B. histologische Untersuchung, CPK-Bestimmung etc.).

Ein weiterer Belastungsschwerpunkt ergibt sich dadurch, daß das kranke Kind zunehmend abhängiger von anderen Personen, insbesondere von seinen Eltern, wird und sich auch nicht später vom Elternhaus lösen kann, weil dann die Krankheit schon zu weit fortgeschritten ist. Diese Entwicklung belastet sowohl die Eltern als auch den kranken Sohn.

Ein weiteres belastendes Moment ist die Tatsache, daß diese Krankheit frühzeitig zum Tode führt. Um die in diesem Zusammenhang entstehende psychische Belastung zu mildern, sollte eine diesbezügliche Vorbereitung sowohl der Eltern als eventuell auch des Kranken durch den genetischen Berater erfolgen. Diese wichtige, aber auch sehr schwierige Aufgabe sollte mit der entsprechenden Vorsicht gelöst werden.

Zeiten besonderer psychischer und sozialer Belastung bestehen also für alle Betroffenen zunächst in dem Zeitraum nach der Diagnosestellung. Nach REYNOLDS et al. (132) benötigen die von einer Erbkrankheit Betroffenen mindestens 3 bis 6 Monate, um sich der neuen Situation anzupassen. Die zweite massive Belastung entsteht, wenn der Kranke nicht mehr ohne Rollstuhl auskommt; dadurch wird nach einer Zeit der Gewöhnung an die

Erkrankung allen Betroffenen symbolisch die Progredienz des Leidens wieder deutlich. Das finale Stadium mit Bettlägerigkeit und Krankenhausaufenthalt (z.B. wegen Pneumonien) stellt einen letzten Gipfel der Belastung im Rahmen des subjektiven Faktors dar.

Dieses Belastungsprofil der DMD macht eine langdauernde Führung der Betroffenen durch den genetischen Berater wünschenswert, aber auch die Einbeziehung von Psychologen, Sozialarbeitern und Mitgliedern von Vereinigungen wie z.B. der Deutschen Gesellschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Muskelkrankheiten e.V., um eine adäquate und flexible Führung der Betroffenen zu ermöglichen.

Abschließend soll darauf hingewiesen werden, daß die betroffenen Personen besonders unter der Isolation gelitten haben, in die sie auf Grund der MD Typ Duchenne von ihrer sozialen Umwelt gedrängt wurden. Dieser Isolation kann durch intensive Aufklärung der Bevölkerung über die Medien (Funk, Fernsehen, Zeitung), durch Unterstützung der Arbeit von entsprechenden Vereinigungen (siehe oben) und durch eine Intensivierung der Möglichkeiten der genetischen Beratung entgegen gewirkt werden. Das Ziel soll dabei der Abbau von Vorurteilen gegenüber Erbkrankheiten wie der DMD und eine Veränderung des Selbstverständnisses der Betroffenen sein.

IV Zusammenfassung

Es wurde die Sippe O./R. vorgestellt, in der ein Fall von progressiver Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) aufgetreten ist.

Am Beispiel dieser Sippe sind zwei Themenkomplexe bearbeitet worden:

- A) Die Erfassung von Konduktorinnen der DMD unter besonderer Berücksichtigung differentialdiagnostischer Überlegungen für klinisch manifeste Heterozygote.
- B) Die Erfassung der sozialen und psychischen Belastung, die eine Erbkrankheit wie die DMD den Betroffenen aufbürdet.

Für die genetische Beratung bei der DMD sind beide Themenkomplexe von besonderer Bedeutung. Der zweite Themenkomplex sollte generell bei der genetischen Beratung von Erbkrankheiten berücksichtigt werden.

Zu A) Mit den in der vorliegenden Literatur beschriebenen Untersuchungsmethoden zur Feststellung von Konduktorinnen der DMD lassen sich Heterozygote zur Zeit noch nicht in jedem Fall eindeutig identifizieren.

In der Sippe O./R. konnte nur Frau Edith R. (die Mutter des erkrankten Knaben) mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit als Konduktorin der DMD festgestellt werden. Der Nachweis eines Heterozygotenstatus ihrer Mutter (Frieda) war alleine schon aus Mangel an verfügbaren Informationen nicht zu erbringen. Bei ihrer Tochter (Marena) wurde die Wahrscheinlichkeit, Konduktorin zu sein, auf 12,5 bis 25% geschätzt; die hieraus resultierenden Konsequenzen für ihre genetische Beratung wurden diskutiert. Frau R.'s Schwester (Christel O.) wies Symptome einer Myopathie auf, die unter anderem auch bei Konduktorinnen der DMD vorkommen können.

Die Problematik einer Abgrenzung der Symptomatik klinisch manifester Konduktorinnen der DMD gegenüber anderen Erkrankungen wurde erörtert und dabei auf die Bedeutung einer sorg-

fältigen Differentialdiagnostik für die genetische Beratung hingewiesen.

Zu B) Ausgehend von der Feststellung, daß kaum Literatur über die Erfassung sozialer und psychischer Probleme bei von einer Erbkrankheit Betroffenen vorliegt, wurde MURPHYs Begriff "burden" (Belastung) vorgestellt. Die "burden" hat zwar eine grundlegende Bedeutung für das Ermessen einer Belastung durch eine Erbkrankheit, ist aber nur unzureichend konkretisiert und läßt vor allem die subjektiven Einflüsse unberücksichtigt.

Zur genaueren Erfassung der Belastung werden deshalb "Faktoren" vorgestellt und erläutert. Auf Art, Schwere, Dauer und Therapiemöglichkeiten der Erbkrankheit beziehen sich die "klinischen Faktoren". Am Beispiel der DMD wurde nachgewiesen, daß diese "klinischen Faktoren" alleine das Ausmaß der Belastung durch eine Erbkrankheit nicht ausreichend beschreiben können, es wird darüber hinaus von sozialen und psychischen Momenten wesentlich mitbestimmt.

Zu deren Erfassung wurde deshalb zusätzlich der "subjektive Faktor" eingeführt. Dieser hat folgende Kriterien:

- a) die individuelle, psychische Betroffenheit,
- b) die Betroffenheit einer Person in bezug auf ihre Zugehörigkeit zu verschiedenen Gruppen (intra-/extrafamiliärer Bereich).

Zur Erfassung des "subjektiven Faktors", der nicht in Zahlen meßbar ist, wurde ein Fragenkatalog als mögliche Methode für die genetische Beratung vorgestellt.

Nach Ausführung eines solchen Fragenkataloges für die DMD am Beispiel der Sippe O./R. wurden die Antworten der Sippenmitglieder bezüglich ihrer sozialen und psychischen Belastung interpretierend ausgewertet und Ansätze zu einer konkreten genetischen Beratung aufgezeigt. Mit Hilfe des "subjektiven Faktors", der anscheinend auch spezifische Schwerpunkte für

die DMD aufweist, ließ sich das Ausmaß der krankheitsbedingten, sozialen und psychischen Belastung so weit zutreffend einschätzen, daß auf dieser Basis eine individuelle, eingehende Beratung nicht nur für die DMD, sondern auch für andere Erbkrankheiten möglich scheint.

V Literaturverzeichnis (+)

- (1) ADORNATO, B.T. Myoglobinemia in DMD patients and
KAGEN, L.F. carriers; A new adjunct to carrier
ENGEL, W.K. detection
Lancet, Bd. 2, S. 499-501 (1978)
- + (2) AFIFI, A.K. A possible role for electron micro-
BERGMANN, R.A. copy in detection of carriers of
ZELLWEGER, H. Duchenne type of MD.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.,
Bd. 36, S.643-650 (1973)
- + (3) ALBERTS, M.C. Serum Pyruvate Kinase in Muscle
SAMAH, F.J. Disease and Carrier States.
Neur., Bd.24, S.462-464 (1974)
- + (4) BAKER, H. Psoriasis and Arthritis.
GOLDING, D.H. Ann.intern.Med., Vol. 58,
THOMPSON, M. No. 6,S. 909-925 (1963)
- (5) BARTHELMAI, W. Diskussionsbemerkung zur Arbeit von
Büsing (und Schlußwort von Büsing).
Klin.Wschr., S.497 (1970)
- + (6) BECKER, P.E. Die Myopathien
Handbuch der Inneren Medizin, Bd. V,
2. Teil Neurologie, S.922-933, 4.Auf-
lage 1953, Springer Verlag; Berlin,
Heidelberg, New York
- + (7) BECKER, P.E. Neues zur Genetik und Klassifikation
der Muskeldystrophien.
Hum.Genet., Bd. 17, S.1-22 (1972)

(+) Die mit einem + gekennzeichneten Literaturangaben
werden in dieser Arbeit zitiert.

- + (8) BECKER, P.E. Myopathien
in: Humangenetik - Ein kurzes Hand-
buch in fünf Bänden, Bd. III/1,
S.411-427, 1965 Thieme Verlag;
Stuttgart
- + (9) BECKMANN, R. Klinik und Therapie der Muskel-
dystrophien.
Internist, Bd. 13, S.108-117, (1972)
- +(10) BECKMANN, R. Detection of Preclinical Duchenne
Muscular Dystrophy and its Female
Carriers.
Israel.J.med.Sci., vol.13/No.2,
S.102-106 (1977)
- +(11) BECKMANN, R. Neuer CPK-Massen-Screening-Test zur
SCHEUERBRANDT, G. Früherfassung von Muskelerkrankungen.
ANTONIK, A. Fortschr.Med., Nr.33, S.1348-1354
ANTONIK, St. (1974)
- +(12) BEIGHTON, P.H. The Kugelberg-Welander Syndrom
Birth Defects, The sec.Conference
on the clinical Delineation of Birth
Defects, Part VII, Muscle, Bd. 7
S.99, 1971, Herausgeber: Bergsma;
Baltimore
- + (13) BERGMAN, R. Observations on the morphogenesis
of rat skeletal muscle.
Bull.Johns Hopk.Hosp.
Bd.110, S.187-201 (1962)
- (14) BERROL, S. Duchenne muscular dystrophy.
J.Amer.med.Ass., Bd. 235 (12),
S.1212 (1976)

- (15) BLAHD, W.H. Decreased Body Potassium in Non-dystrophic Relatives of Patients with MD.
CASSEN, B. New Engl. J.Med., vol. 270, S.197-198 (1964)
LEDERER, M.
- +(16) BLYTH, H. Pregnancy and Serum CPK Levels in Potential Carriers of "severe" x-linked DMD.
HUGHES, B.P. Lancet, S.855-856 (1971)
- +(17) BLYTH, H. Muscular Dystrophy in Childhood. The Genetik Aspect.
PUGH, R.J. Ann.hum.Genet., Bd.23, S.127-163 (1958-59)
- (18) BODECHTEL, G. Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder.
3.Auflage, S.677, 1974, Thieme Verlag, Stuttgart
- +(19) BOHAN, A. Polymyositis and Dermatomyositis.
PETER, U.B. New Engl. J.Med., S.344-347 u. S. 403-407 (Februar 1975)
- + (20) BOON, A.R. Tetralogy of Fallot-Effect on the Family.
Brit.J.prev.soc.Med., Bd. 26, S.263-268 (1972)
- +(21) BOSCH, J.VAN DEN Investigations of the Carrier State in the Duchenne Type Dystrophy. Proceedings of the 2nd Symposium on Currant research in Muscular Dystrophy in London, S. 23-30 (1963)
- (22) BROWNLOW, K. Serum Creatine Phosphokinase Iso-enzymes in Myositis.
ELEVITCH, F.R. J.Amer.med.Ass.,vol.230,S.1141-1144 (1974)

- +(23) BRUGSCH, J. Über Fermentveränderungen im Blut
BROCKMANN- bei progressiver Muskeldystrophie
ROHNE, K. Z.ges.inn.Med., Bd.15, S.891-899
FROMM, H. (1960)
- +(24) BÜSING, C.M. Die Erfassung von Konduktorinnen
HEYCK, H. der progressiven Muskeldystrophie
LAUDAHN, G.C. Typ Duchenne mittels Diskriminanz-
analyse verschiedener Serumaktivi-
täten.
Klin.Wschr., Jahrgang 47, Heft 20,
S.1099-1103 (1969)
- (25) CARTER, C.O. Current status of genetic counseling
and its assessment.
Proceedings of the 4th Internatio-
nal Conference, Vienna, Austria,
2.-8.Sept.1973 in:Birth Defects,
Excerpta medica Amsterdam 1974,
S.277-280
American Elsevier Publishing;
New York
- +(26) CARTER, C.O. Genetic clinic. A Follow up.
(et al.) Lancet, Bd.1, S.281-285 (1971)
- +(27) CASPARY, E.A. Sensitized Lymphocytes in MD: Evi-
CURRIE, S. dence for a Neural Faktor in Patho-
FIELD, E.J. genesis.
J.Neurol.Neurolurg.Psychiat.,Bd.34
S.353-356 (1971)
- +(28) CAZZATO, G. Considerations about a possible role
played by connective tissue prolife-
ration and vascular disturbances in
the pathogenesis of progressive MD.
Europ.Neurol., Bd.1, S.158-179(1968)

- +(36) DUBOWITZ, V. Carrier Detection and Genetic Counseling.
Develop.Med.Child Neurol., Bd.17,
S.352-356 (1975)
- +(37) DUBOWITZ,V. Myopathic Changes in a MD carrier.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.,
Bd.26, S.322-325 (1963)
- +(38) DUBOWITZ, V. Carrier Detection in DMD (A com-
ROY, S. parative study of electronmicros-
copy, light microscopy and serum
enzymes).
J.neurol.Sci., Bd.11,S.65-79 (1970)
- +(39) EMERY, A.E.H. Lyonisation of the x-chromosome.
Lancet, Bd. 1, S.884 (1964)
- +(40) EMERY, A.E.H. Clinical Manifestations in two car-
riers of DMD.
Lancet, Bd. 1, S.1126-1128 (1963)
- +(41) EMERY, A.E.H. Carrier Detection in Sex-linked MD.
J.Génét.hum.,Bd.14,S.318-329 (1965)
- +(42) EMERY, A.E.H. Muscle Histology in Carriers of DMD.
J.med.Genet., Bd.2, S.1-7 (1965)
- +(43) EMERY, A.E.H. Abnormalities of the ECG in Female
Carriers of DMD.
Brit.med.J., Bd.2,S.418-420 (1969)
- (44) EMERY, A.E.H. Abnormalities of the ECG in Heredi-
tary Myopathies.
J.med.Genet., Bd.9,S.8-12 (1972)
- (45) EMERY, A.E.H. Use of Normal Daughters' and Sisters'
HOLLOWAY, S. Creatine Kinase Levels in Estimating
Heterozygosity in DMD.
Hum.Hered.,Bd.27,S.118-126 (1977)

- +(46) EMERY, A.E.H. Pregnancy and CPK Levels in Po-
KING, B. tential Carriers of DMD.
Lancet, Bd. 1, S.1013 (1971)
- (47) EMERY, A.E.H. Manifestations in Carriers of
LEE, C.S. x-linked MD.
Lancet, Bd.2, S.1066 (1964)
- +(48) EMERY, A.E.H. Genetic counseling lethal x-linked
MORTON, R. disorders.
Acta genet., Bd.18,S.534-542 (1968)
- (49) EMERY, A.E.H. Evidence against the Existence of
SPIKESMANN, A. a Subclinical Form of x-linked DMD.
J.neurol.Sci., S.523-533 (1970)
- (50) EMERY, A.E.H. The Detection of Carriers of Benign
SKINNER, R. (Beckertype) x-linkes MD.
ANDERSON, A.J.B. J.med.Genet., Bd.12, S.131-134
FOXALL, C. (1979)
- +(51) EMERY, A.E.H. The Genetics of MD.
WALTON, J.N. Progress of Medical Genetics, Bd.5,
S.116-145, 1967
Verlag Grune and Stratton;
New York
- (52) EMERY, A.E.H. Social Effects of Genetic Counseling.
WATT, M.S. Brit.med.J., Bd.1, S.724-726 (1973)
CLACK, E.R.
- +(53) EMERY, A.E.H. Effects of Genetics Counseling in DMD
WATT, M.S. Clin.Genet., Bd.3, S.147-150 (1972)
CLACK, E.R.
- +(54) ERBSLÖH, F. Die Muskelentzündungen.
Internist, Bd.13, S.88-96 (1972)

- +(55) FEHR, K.

Die Psoriasis-Arthritis.
Dtsch.med.Wschr., Bd.92 (2)
S.2178-2180 (1967)
- +(56) FERRIER, P.
KLEIN, D.
BAMATTER, F.

Muscular Dystrophy (Duchenne)
in a Girl with Turners Syndrome.
J.med.Genet., Bd.2, S.38-46 (1965)
- +(57) FISHER, E.R.
WISSINGER, A.
GERNETH, J.A.
DANOWSKI, T.S.

Ultrastructural Changes in Skeletal
Muscle of MD Carriers.
Arch.Path.vol.94, S.456-460 (1972)
- (58) FLÜGEL, K.A.

Dermatomyositis und Polymyositis.
Med.Welt, Bd.23, S.77-78 (1972)
- (59) FRASER-
ROBERTS, J.A.

An Introduction to medical Genetics.
S.283, 6th Edit., 1973, Verlag Oxford
University Press; London,
New York, Toronto
- +(60) GARDENER-
MEDWIN, D.

Mutation rate in Duchenne Type of
MD.
J.med.Genet., Bd.7, S.334-337 (1970)
- +(61) GARDENER-
MEDWIN, D.

Studies of the Carrier State in the
Duchenne Type of MD (Quantitative
EMG as a method of Carrier Detection).
J.Neurol., Neurosurg.Psychiat.
Bd. 31, S.124-134 (1968)
- +(62) GARDENER-
MEDWIN, D.

Muscular Dystrophy in young Girls.
Brit.med.J., Bd.4, S.51-52 (1970)
- +(63) GARDENER-
MEDWIN, D.
PENNINGTON, R.J.
WALTON, J.N.

The Detection of Carriers of x-linked
MD Genes.
J.neurol.Sci., Bd.13, S.459-474
(1971)

- +(64) GREITHER, A. Psoriasis: Eine Allgemeinerkrankung?
Hautarzt, Bd.28, S.5-9 (1977)
- +(65) GROSS, R. Lehrbuch der Inneren Medizin.
SCHÖLMERICH, P. S.988, S.1033, 5.Auflage, 1977
Schattauer Verlag; Stuttgart,
New York
- (66) GUNDLACH, H.J. Problems Associated with Female
PELZ, L. Conductors of Hereditary x-chromoso-
ERNST, K. mal recessive MD (Duchenne Type) -
Zur Problematik weibl. Merkmals-
träger der erbl. X-chrom.rez.MD
(Typ Duchenne).
Psychiatr.Neurol.med.Psychol.
26/11, S.693-698 (1974)
- +(67) HARE, E.H. Spina Bifida Cystica and Family
LAWRENCE, K.M. Stress.
PAYNE, H. Brit.med.J., Bd.2, S.757-760
RAWNSLEY, A. (1966)
- +(68) HASERT, K. Zur Klinik und Therapie der Dermato-
myositis.
Z.ges.inn.Med., Bd.25, S.272-277
(1970)
- (69) HAUSMANOWA- Intrafamilial variability of x-linked
PETRUSEWICZ, I. progressive MD.
BORKOWSKA, J. J.Neurol., Bd.218, S.43-50 (1978)
- (70) HEGGLIN, R. Differentialdiagnose innerer Krank-
SIEGENTHALER, W. heiten.
12.Auflage, S.858, 1972
Thieme Verlag; Stuttgart

- (71) HILDITCH, T.E. Rubidium and detection of Duchenne
SWEETIN, J.C. carriers.
THOMPSON, W.H.S. Lancet, Bd. 2, S.323 (1973)
- +(72) HOEDE, N. Psoriasis - eine Allgemeinerkrankung.
MORSCHES, B. Internist, Bd.15, S.186-191 (1974)
HOLZMANN, H.
- +(73) HOPF, H.C. Differentialdiagnose primärer und
LUDIN, H.P. sekundärer Myopathien nach dem EMG.
Dtsch.med.Wschr., Nr.42, S.1643-
1649 (1971)
- (74) HORANO, Y. Pyruvatkinase Isoenzymes in progres-
ADAIR, R. sive MD and in Acute Myocardial In-
VIGNOS, P.J. farction.
MILLER, M. Metabolism., Bd.22, S.493-501
KOWAL, J. (1973)
- (75) HORNBOSTEL, H. Innere Medizin in Praxis und Klinik.
KAUFMANN, W. Bd. 2, S.8-12, 1973,Thieme Verlag;
SIEGENTHALER, W. Stuttgart
- (76) HUGHES, B.P. Serum enzymes in carriers of MD.
Brit.med.J. 5310, S.963-964 (1962)
- +(77) HUGHES, R.C. Serum Creatine Kinase Studies in
PARK, D.C. the Detection of Carriers of Du-
PARSONS, M.E. chenne Dystrophy.
O'BRIEN, M.D. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.,
Bd.34, S.527-530 (1971)
- (78) HURWITZ, L.J. Paper Chromatographic Survey of
Mc CORMICK, D. Urinary Aminoacids in MD.
Brit.med.J., Bd.3, S.29-30 (1970)

- +(79) IONASESCU, V. Distinction between Duchenne
and other Muscular Dystrophies
by Ribosomal Protein Synthesis.
J.med.Genet., Bd.12, S.49-54 (1975)
- (80) IONASESCU, V. Respiratory Control and Oxidative
LUCA, N. Phosphorylation in the Dystrophic
VUIA, O. Muscle.
Acta neurol.scand., Bd.43,
S.564-571 (1967)
- +(81) IONASESCU, V. Biochemical and Histological Studies
VUIA, O. of the Carrier State in DMD.
LUCA, N. Confin. neurol., Bd. 1, S.289-300
POPA, P. (1968)
ANUTEI, V.
ANUTEI, E.
- +(82) IONASESCU, V. Muscle Ribosomal Proteinsynthesis
WHITE, L. in Normal Pregnancy: Implication
ZELLWEGER, H. for Carrier Detection in DMD.
LEWIS, A. J.oral surg., Bd.11, S.114-116
CONWAY, T.W. (1974)
- +(83) IONASESCU, V. DMD in young Girls?
ZELLWEGER, H. Acta neurol.scand., Bd.50,
S.619-630 (1974)
- +(84) IONASESCU, V. A new Approach for Carrier Detection
ZELLWEGER, H. in DMD.
CONWAY, T.W. Neur., vol. 21. S.703-709 (1971)
- +(85) IONASESCU, V. Identification of Carriers of DMD
ZELLWEGER, H. by Muscle Protein Synthesis.
SHIRK, P. Neur., vol.23, S.497-502 (1973)
CONWAY, T.W.

- +(86) JALBERT, P. Myopathie Progressive de Type
MOURIQUAND, C. Duchenne et Mosaïque xo/xx/xxx.
BEAUDOING, A. Ann.Génét., Bd.9, S.104-108
JAILLORD, M. (1966)
- +(87) JELLET, L.B. Duchenne Pseudohypertrophic MD:
KENNEDY, M.C. A Clinical and ECG Study of Patients
GOLDBLATT, E. and Female Carriers.
Austr.NZ J Med., Bd.4, S.41-47 (1974)
- +(88) JOKL, E. Duchenne de Bologne et la Physiologie
de Mouvements.
Epistème Nr.1, S. 273 (1967)
- +(89) KAYSER- Intelligenzschwäche und progressive
GATCHALIAN, M.C. Muskeldystrophie vom Duchenne Typ.
Nervenarzt, Bd. 42, S.575-579
(1971)
- +(90) KLOLLE, K. Große Nervenärzte.
1956, Thieme Verlag; Stuttgart
- +(91) KORTING, G.W. Dermatologische Differentialdiagnose.
DENK, R. S.184-190 und S.359, 1974
Schattauer Verlag; Stuttgart,
New York
- (92) KOWALEWSKY, S. LDH-Isoenzyme im Muskel bei neuro-
ROTTHAUWE, H.W. muskulären Erkrankungen und bei Kon-
duktorinnen der DMD.
Mschr.Kinderheilk., Bd. 121, S.323
(1973)
- +(93) KREMER, H. Pseudomyopathische spinale Muskel-
HEUCKENKAMP, P.-U. atrophie Kugelberg-Welander mit Ex-
ZÖLLNER, N. tremitätenmißbildung.
Dtsch.med.Wschr., B.99, S.2400-2404
(1974)

- + (94) KRYSCHOWA, N.
ABOWJAN, W. Zur Frage der Heredität der Pseudo-
hypertrophie Duchenne.
Z.ges.Neurol.Psychiat., Bd.34,
S.421-426 (1934)
- + (95) KÜHN, H.A.
LASCH, H.G. Untersuchungsmethoden und Funktions-
prüfungen in der inneren Medizin.
Bd. 1, S.372, 1975, Thieme Verlag;
Stuttgart
- (96) LARSON, P.F.
PARK, D.C. Crestine Kinase Activity in the
Umbilical Cord Blood of Aborted
Fetuses.
J.neurol.Sci., 23/11, S.33-36 (1974)
- + (97) LUKASIK, E. Electrocardiographic Studies in
Female Carriers of Duchenne MD.
J.Neurol., Bd.209, S.279-285 (1975)
- + (98) LYON, M.F. Sex Chromatin and Gene Action in
the Mammalian x-Chromosome.
Am.J.hum.Gen., Bd.14, S.135-148
(1962)
- + (99) LYON, M.F. Gene Action in the x-chromosome of
the Mouse.
Nature, Bd.190, S.372-373 (1961)
- (100) MERTENS, H.G. Die Arbeitsfähigkeit bei Muskelkrank-
heiten.
Med.Welt, Bd.27/Heft 13,
S.617-621 (1976)
- + (101) MILHORAT, A.T.
GOLDSTONE, L. The Carrier State in MD of the
Duchenne Type.
J.Amer.med.Ass., Bd.194, S.130-134
(1965)

- +(102) MILHORAT, A.T. Changes in Muscle Structure in Dys-
GOLDSTONE, L. trophic Patients Carrier and Normal
SHAFIQ, S.A. Siblings Seen by Electron Mikros-
copy; Correlation with Levels of
Serum CPK.
Ann.NY Acad.Sci., Bd.138, S.246-292
(1966)
- +(103) MITTELBACH, F. Die Muskelbiopsie in der Diagnostik
PONGRATZ, D. neuromuskulärer Erkrankungen.
Internist, Bd.13, S.73-80 (1972)
- +(104) MOOSA, A. Quantitative electromyography:
BROWN, B.H. carrier detection in Duchenne type
DUBOWITZ, V. of MD using a new automatic tech-
nique.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat., Bd.35,
S.841-844 (1972)
- +(105) MORGAN, G. Carrier Detection in DMD.
Austr.NZ J.Med., Bd.4, S.196-197
(1974)
- +(106) MORRIS, C.J. Histochemically demonstrable fibre
RAYBOULD, J.A. abnormalities in normal skeletal
muscle and in muscle from carriers
of DMD.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat., Bd.34,
S.348-352 (1971)
- +(107) MORTON, N.E. Formal Genetics of MD.
CHUNG, C.S. Amer.J.hum.Gen., Bd. 11, S.360-379
(1959)
- +(108) MOSER, H. The Manifesting Carrier in DMD.
EMERY, A.E.H. Clin.Genet., Bd. 5, S.271-284 (1974)

- (109) MOSER, H. Follow up study of serum CPK in
VOGT, J. Carriers of DMD.
Lancet, Nr.14, S.661-662 (1974)
- +(110) MOSER, H. Serum-CPK und Sulfhydril-Konzentra-
WIESMANN, U. tion nach ischämischer Arbeitsbela-
stung der Vorderarmmuskulatur bei
Patienten und Konduktorinnen der
progressiven DMD.
Klin.Wschr., Bd.49, S.488-494
(1971)
- +(111) MOSER, H. Biochemische, histologische und kli-
WIESMANN, U. nische Befunde bei Konduktorinnen der
MUMENTHALER, M. progressiven MD vom Typ Duchenne.
Schweiz.med.Wschr., Bd.101, S.537-
542 und 573-578 (1971)
- +(112) MOSER, H. Progressive MD.
WIESMANN, U. Schweiz.med.Wschr., Bd.94, S.1610-
ROSSI, E. 1621 (1964)
RICHTERICH, R.
- +(113) MOSER, H. Progressive MD VIII.Häufigkeit,
WIESMANN, U. Klinik und Genetik der Typen I und II.
ROSSI, E. Schweiz.med.Wschr., Bd.96, S.169-174
RICHTERICH, R. und 205-211 (1966)
- (114) MUMENTHALER, M. Lehrbuch der Neurologie.
4.Auflage, S.384, 1973, Thieme Verlag;
Stuttgart
- +(115) MURPHY, E.A. Probabilities in Genetic Counseling.
Birth defects, Bd.9, S.19-33 (1973)
- +(116) MURPHY, E.A. Considerations in Genetic Counseling.
GP (Johns Hopkins University), Bd.40,
S.102-110 (1969)

- +(117) MURPHY, E.A. Principles of Genetic Counseling.
CHASE, G.A. 1975, Year book Medical Publishers,
INC; Chicago
- +(118) MURPHY, E.A. The Application of Baysian Methods
MUTALIK, G.S. in Genetic Counseling.
Hum.Hered., Bd.19, S.126-151 (1969)
- (119) NARAYANAN, I. Muscular Dystrophy II: Serum Enzymes
RAMAKRISHNA, in Relatives of Cases of the DMD.
P.R. Indian J.med.Res., Bd.62/4, S.605-
BALAKRISHNAN,S. 611 (1974)
SUBRAHMANYANI,V.
- (120) PACOLD, I. Absence of differences in platelet
MORGAN, J. dihydroxyphenylalanine (DOPA) Oxidase
COHEN, L. polymorphism in health and DMD.
Clin.Genet., Bd.7, S.435-441 (1975)
- +(121) PEARCE, J.M.S. Serum Enzyme Studies in Muscle
PENNINGTON, Disease.
R.J.R. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat., Bd.27,
WALTON, J.N. S.181-185 (1964)
- +(122) PEARN, J.H. Patients' Subjective Interpretation
of Risks offered in Genetic Counse-
ling.
J.med.Genet., Bd.10, S.129-134 (1973)
- (123) PEARN, J.H. Acute Werdnig-Hoffmann disease.
WILSON, J. Arch.Dis.Childh., Bd.48, S.425-430
(1973)

- (124) PEARSON, C.M. Detection of Genetic Carriers of
Inherited Disease
Progress in Neurogenetics
Proceedings of the 2nd International
Congress of Neuro-Genetics and Neuro-
Ophthalmology
Vol.1, S.100-110
Montreal 17.-22.Sept.1967
Verleger Barbeau/Brunette;
Excerpta medica Foundation;Amsterdam
- (125) PEARSON, C.M. X-Chromosome Mosaicism in Females
FOWLER, W.M. with MD.
WRIGHT, S.W. Genetics, Bd.50, S.24 - 31 (1963)
- (126) PENN, A.S. Muscular Dystrophy in Young Girls.
LISAK, R.P. Neur., vol.20, S.147-159 (1970)
ROWLAND, L.P.
- +(127) PERRY, T.B. Variability of Serum GPK Activity in
FRASER, F.C. Normal Women and Carriers of the
Gene for DMD.
Neur., vol.23, S.1316-1323 (1973)
- (128) PHILIP, U. Colour Blindness and Duchenne type
WALTON, J.N. of Muscular Dystrophy.
Ann.hum.Genet., Bd.21, S.155-158
(1956)
- (129) POECK, K. Lehrbuch der Neurologie.
3.Auflage, S.246, S.346, S.358
1974, Springer Verlag; Berlin,
Heidelberg, New York

- (130) POPE- Human Figure Drawings by Children
GRATTAN, M.M. with DMD.
BURNETT, C.N. Phys.Ther., Bd.56, S.168-176 (1976)
WOLFE, C.V.
- +(131) PROT, J. Genetic Epidemiological Studies in
Progressive MD.
J.med.Genet., Bd.8, S.90-96 (1971)
- +(132) REYNOLDS, B.D. Genetic counseling: an appraisal.
PUCK, M.H. Clin.Genet., Bd.5, S.177-187 (1974)
ROBINSON, A.
- +(133) ROBINSON, J. Amniocetesis: Its impact on mothers
TENNES, K. and infants. A 1-year follow-up
ROBINSON, A. study.
Clin.Genet., Bd.8, S.97-106 (1975)
- (134) ROOK, A. Textbook of Dermatology.
EBLING, F.J.G. Vol.2, S.1236-1245, third Edition,
WILKINSON, D.S. 1979, Blackwell Scientific Publica-
tions Oxford-London-Edinburg-Mel-
bourne
- (135) ROSES, A.D. Carrier Detection in DMD.
ROSES, M.J. New Engl.J.Med., vol.294, No. 4,
MILLER, E. S.193-198 (1976)
HULL, K.L.
APPEL, S.H.
- +(136) SCHALLER, J.G. Dermatomyositis.
J.Pediat., Bd.83, S.699-701 (1973)
- +(137) SCHATTEN- Zur Symptomatologie der Arthritis
KIRCHNER, M. psoriatica.
Med.Klin., Bd.65, S.1360-1363 (1970)

- +(138) SCHIMRIGK, K. Klinik und Therapie stoffwechsel-
bedingter und anderer symptomati-
scher Myopathien.
Internist, Bd.13, S.97-107 (1972)
- (139) SIDLER, A. Beitrag zur Vererbung der progressi-
ven MD.
Arch.Klaus-Stift.Vererb.-Forsch.
Bd.19, S.213-223 (1944)
- (140) SLY, W.S. What is genetic counseling?
Birth defects, Bd.9, S.5-18 (1973)
- (141) SÖNNICHSEN, N. Untersuchungen zur Klinik und Noso-
KLUGE, K. logie der Psoriasis arthropathica.
MIEMIEC, E. Z.ges.inn.Med., Bd.26, S.742-744
(1971)
- +(142) SORSBY, A. Disorders of Muscle.
(MYRIAN- Clinical Genetics, Sec.Edition,
THOPOULOS) S.209-241, 1973, ed:Butterworths;
London
- +(143) STEIGLEDER, Lehrbuch der Dermatologie.
G.K. 2.Auflage, S.66, S.119
1975 Thieme Verlag; Stuttgart
- +(144) STEPHENS, J. Serum Enzyme Variations and Histo-
LEWIN, E. logical Abnormalities in the Carrier
State in DMD.
J.Neurol.Neurolurg.Psychiat., Bd.28,
S.104-108 (1965)
- +(145) STOCKDALE, F.E. DNA-Synthesis and Myogenesis.
HOLTZER, H. Exp.Cell Res., Bd.24, S.508-519
(1961)

- +(146) STRUPPLER, A. Neurophysiologische Diagnostik
HEUSER, M. neuromuskulärer Erkrankungen.
Internist, Bd.13, S.81-87 (1972)
- +(147) TAYLOR, K. Progress in the Delivery of Health
MERRILL, R.E. Care.
Amer.J.Dis.Child., Bd.119, S.209-
211 (1970)
- +(148) TEW, B.M. Some sources of stress found in
LAWRENCE, K.U. mothers of spina bifida children.
Brit.J.prev.soc.Med., Bd. 29,
S.27-30 (1975)
- +(149) THOMPSON, M.W. Manifestations of DMD in Carriers.
MURPHY, E.G. Progress in Neurogenetics
Proceedings of the 2nd International
Congress of Neuro-Genetics and Neuro-
Ophthalmology
Vol.1, S.162-168, 1967
Montreal 17.-22.Sept.1967
Verleger: Barbeau/Brunette;
Excerpta medica Foundation:
Amsterdam
- (150) THOMPSON, M.W. An Assessment of the Creatin Kinase
MURPHY, E.G. Test in the Detection of Carriers of
Mc ALPINE, DMD
P.J. J.Pediat., Bd.71, S.82-93 (1967)
- (151) THOMSON, W.H.S. The Biochemical Identification of
 the Carrier State in x-linked Reces-
 sive DMD.
Clin.Chim.Acta, Bd.26, S.207-221
(1969)

- (152) THOMSON, W.H.S. The Neurogenic and Myogenic Hypo-
SWEETIN, J.C. theses in Human (Duchenne) MD.
Nature, vol.249, S.151-152 (1974)
- (153) THOMSON, W.H.S. Studies on the Carrier State in
SWEETIN, J.C. x-linked Recessive (Duchenne) MD.
HILDITCH, T.E. Clin.Chim.Acta, Bd.63, S.383-394
(1975)
- +(154) TÜNTE, W. Genetische Familienberatung.
Schriftenreihe der Nestlé Diät GmbH.,
S.43 (April 1979)
- +(155) TÜNTE, W. Sozialgenetik - dargestellt anhand
eines Forschungsprogrammes.
Vortrag auf dem Kolloquium des Teil-
projektes A4 des Sonderforschungs-
bereiches 88 in Münster (1975)
- (156) WALTON, J.N. Muscular Dystrophy: some recent
developments in research.
Israel.J.med.Sci., vol.13/No.2
S.152-157 (1977)
- +(157) WALTON, J.N. The Inheritance of DMD.
Acta genet., Bd.7, S.318-320 (1957)
- (158) WALTON, J.N. MD: Some Recent Advances in Knowledge.
Brit.med.J., Bd. 1, S.1344-1348 (1964)
- +(159) WENDT, G.G. Erbkrankheiten: Risiko und Verhütung.
Tagung am 17. und 18. Februar 1975 in
Marburg a.d.Lahn (1975)

- (160) WIESMANN, U. Progressive MD VI. Die Erfassung von
MOSER, H. Heterozygoten der DMD durch Messung
RICHTERICH, R. der Serum Kreatin Kinase unter lokali-
ROSSI, E. sierter Arbeitsbelastung in Anoxie.
Klin.Wschr., Heft 19, S.1015-1022
(1965)
- (161) WILLISON, R.G. The problems of detecting carriers of
Duchenne muscular dystrophy by quan-
titative electromyography.
Research in Muscular Dystrophy. Pro-
ceedings of the 4th Symposium on
Current Research in Muscular Dystro-
phy, S.433-446 (1968)
- (162) WILSON, K.M. CPK Levels in Women who carry Genes
EVANS, K.A. for three Types of MD.
CARTER, C.O. Brit.med.J., Bd.1, S.750-753
(1965)
- (163) ZATZ, M. Use of Normal Daughters' CPK-Levels
FROTA- in the Estimation of Heterozygosity
PESSOA, O. Risks in x-linked Muscular Dystro-
phies.
PERES, C.A. Hum.Hered, Bd.25 (5), S.354-359
(1975)
- +(164) ZATZ, M. CPK Aktivität in Relatives of Patients
FROTA- with x-linked MD.
PESSOA, O. A Brazilian Study.
LEVY, J.A. J. Génét.hum., vol. 24,
PERES, C.A. S. 153-168 (1976)

- (165) ZATZ, M. New linkage data for the x-linked
ISKAN, S.B. types of MD and G-6-PD variants,
SANGER, R. colour blindness and xg blood groups.
FROTA-PESSOA, O. J.med.Genet., Bd.11, S.321-327
SALDANHA, A. (1974)
- +(166) ZATZ, M. Clinical Symptoms In A Female Carrier
LEVINSKY, R. Of DMD.
LEVY, J.A. J.Génét.hum., Bd. 21, S.297-305
VALENTE, B. (1973)
GIANOTTI, M.
FROTA-PESSOA, O.
- (167) ZELLWEGER, H. Newborn Screening for DMD.
ANTONIK, A. Pediatrics, Bd.55, S.30-34 (1975)
- +(168) ohne Polymyositis and Dermatomyositis.
Verfasser J.Amer.med.Ass., vol.224, S.717-
719 (1973)
- (169) ohne Psoriatic arthritis.
Verfasser J.Amer.med.Ass., vol.224, S.732-733
(1973)

Herrn Prof.Dr.W.Tünte möchte ich für die Überlassung
des Themas sowie für die freundliche Unterstützung bei
der Abfassung dieser Arbeit herzlich danken.

VI Lebenslauf

Am 2.9.1952 wurde ich in Bremen als Sohn des Arztes Dr.med.Anton Schopmans und seiner Frau Edith geb. Gang geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich in Bremen die Grundschule und ab 1963 das Gymnasium an der Parsevalstraße, wo ich 1971 meine Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster. Nach dem zweiten Staatsexamen im April 1978 absolvierte ich in den Städtischen Krankenanstalten in Dortmund das Praktische Jahr. Im Mai 1979 bestand ich das dritte Staatsexamen und erhielt am 11.6.79 meine Approbation.

Seit August 1979 arbeite ich als Assistenzarzt im Zentralkrankenhaus St.Jürgenstraße in Bremen.

Seit dem 12.4.1977 bin ich mit Bärbel Schopmans geb. Bödeker verheiratet.

